

AN-Institut für Qualitätssicherung in der operativen Medizin gGmbH

(Wissenschaftliche Leitung: Prof. Dr. med. habil. Dr. h.c. H. Lippert

Geschäftsführer: Prof. Dr. med. K. Ridwelski)

der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

„Gastrointestinale Stromatumoren – Ergebnisse der Qualitätssicherungserfassung Magenkarzinom, Kardiakarzinom, Gastrointestinale Stromatumoren 2002 im Vergleich zu 2007 bis 2013 – Primärdaten und Langzeitergebnisse“

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät

der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von: Annika Michall

aus: Lutherstadt Wittenberg

Magdeburg: 30.05.2018

Dokumentationsblatt

Michall, Annika:

Gastrointestinale Stromatumoren – Ergebnisse der Qualitätssicherungserfassung Magenkarzinom, Kardiakarzinom, Gastrointestinale Stromatumoren 2002 im Vergleich zu 2007 bis 2013 – Primärdaten und Langzeitergebnisse.

2018 - 124 Blatt, 56 Tab., 43 Abb., 16 Anlagen

Kurzreferat:

Gastrointestinale Stromatumoren sind eine sehr seltene Tumorentität. Es gibt nur wenige Studien mit großen Fallzahlen. Die Einführung der ESMO-Guidelines im Jahr 2009 stellte den ersten Versuch der Etablierung eines einheitlichen Behandlungskonzeptes und der Definition chirurgischer Standards dar. Die vorliegende Arbeit prüft die Einhaltung dieser Standards in prospektiven, multizentrischen Beobachtungsstudien mit 151 teilnehmenden Kliniken und insgesamt 672 GIST-Patienten (ausschließlich des Magens) für die Jahre 2002 sowie 2007-2013. Ein weiterer Fokus wurde auf die molekulargenetischen Analysen von GIST und deren Konsequenzen für die perioperative Therapie gelegt.

Ergebnisse: Die Resektion von GIST-Tumoren ist weiterhin der Goldstandard. Die Daten ergaben einen deutlichen Trend zu zunehmenden minimalinvasiven Eingriffen, während konventionelle, ausgedehnte Resektionen von 10% auf 4,5% zurückgegangen sind.

Die Untersuchung des Langzeitüberlebens im Gruppenvergleich vor und nach Einführung der ESMO-Guidelines (2007-2009 vs. 2009-2013) erbrachte keinen Überlebensvorteil durch die neuen Behandlungsstandards oder die Therapie mit einem Tyrosinkinasehemmer. Perioperativ verstarben ausschließlich multimorbide Patienten in hohem Lebensalter. Die Letalitätsrate betrug 1,7%. Die chirurgische Komplikationsrate lag bei 10,7% (u.a. 29 Relaparotomien). Die perioperative Therapie hatte im Rahmen dieser Studie noch keine Bedeutung. Imatinib wurde nicht systematisch eingesetzt.

Zusammenfassung: Diese Arbeit gibt einen Einblick in den aktuellen Behandlungsstandard von GIST Patienten in Deutschland, zeigt aktuelle Schwächen und mögliche Potenziale. Hieraus ergeben sich Anforderungen für zukünftige Guidelines. Diese stellen ein gutes Grundgerüst für Behandlungsstrategien dar, werden der Komplexität der Tumorentität, auch im Hinblick auf das chirurgische Vorgehen, jedoch aktuell nicht gerecht.

Schlüsselwörter:

GIST Magen, ESMO, Guidelines, Operative Therapie, Langzeitüberleben

„Das Beste, was uns passieren kann:

Wir wachen auf und sind gesund.“

-unbekannt-



Kap der Guten Hoffnung, Südafrika, 2016

Inhaltsverzeichnis

Dokumentationsblatt	2
Abkürzungsverzeichnis	6
1 Einleitung	7
1.1 Epidemiologie / Ätiologie	7
1.2 Risikoklassifikation & NIH Konsensuskriterien	9
1.3 Tumorgenetik	11
1.4 Rolle des Proteinkinaseinhibitors Imatinib in der Erstlinientherapie	14
1.5 ESMO-Guidelines und Therapiemanagement	18
1.6 Aufgabenstellung	23
2 Material und Methode	25
2.1 Studienbeschreibung	25
2.2 Statistik	27
3 Ergebnisse	29
3.1 Die Patienten	29
3.1.1 Die Studienpopulation allgemein	29
3.1.2 Symptome & Befunde bei der Aufnahme	30
3.1.3 Präoperative Diagnostik	32
3.1.4 Histologische Tumordiagnose präoperativ	33
3.1.5 Tumorlokalisation	33
3.1.6 Metastasen	34
3.1.7 ASA- Klassifikation	35
3.1.8 Risikofaktoren	35
3.2 Die Therapie des GIST	37
3.2.1 Dringlichkeit der operativen Versorgung	37
3.2.2 Präoperativ chirurgisch-geplantes Vorgehen	37
3.2.3 Palliative Therapie (ohne Resektion)	38
3.2.4 Operativer Zugang und Operationsverfahren	38
3.2.4.1 Operativ resezierende Verfahren	39
3.2.4.2 Rekonstruktionen	41
3.2.4.3 Multiviszerale Resektionen	41
3.2.5 Intraoperative Komplikationen	42
3.2.6 Klassifikation durch Chirurgen am OP-Ende	43
3.2.7 Schnellschnitte und Nachresektionen	43
3.2.8 Komplikationen allgemein	44
3.2.9 Komplikationen speziell	45
3.2.10 Ursachen der Relaparotomien	46
3.2.11 Letalität	47
3.2.12 Abgangsart	48
3.2.13 Charakterisierung der verstorbenen Patienten	48
3.3 Charakteristik GIST-Tumoren	50
3.1.1 Malignitätskriterien Gastrointestinale Stromatumoren	50
3.1.2 Mitoserate	51
3.1.3 Infiltration/ Invasion benachbarter Organe (pathologischer Befund)	51
3.1.4 pN-Kategorie	52

3.1.5 M-Kategorie	53
3.1.6. R-Klassifikation	54
3.4 Kaplan Meyer Kurven – Überleben	55
3.4.1 Allgemeiner Vergleich der Überlebenszeit 2002 vs. 2007-2013	56
3.4.2 Allgemeiner Vergleich der Überlebenszeit 2007-2009 vs. 2010-2013	57
3.4.3 Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Tumorgröße	58
3.4.4 Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Mitoserate	60
3.4.5 Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Histologie	61
3.4.6 Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Immunhistochemie	62
3.4.7 Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Mutationsstatus	63
3.4.8 Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Rezidivrisiko	64
4 Diskussion	65
5 Zusammenfassung	86
6 Literaturverzeichnis	87
7 Tabellenverzeichnis	98
8 Abbildungsverzeichnis	100
9 Anhang	102
10 Danksagung	121
11 Erklärung	122
12 Lebenslauf	123

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACCESS	Office-Anwendung, Datenbankmanagementsystem für Datenbankanwendungen
a.e.	am ehesten
AFIP	Armed Forces Institute of Pathology
ANOVA	analysis of variance (Varianztest)
ASA	<u>A</u> merican <u>S</u> ociety of <u>A</u> naesthesiology
c-KIT	Tyrosinkinase-KIT auch: CD117 o. Stammzellrezeptor; aus hämatopoet. Stammzellen
CA 19-9	Tumormarker (Glykoprotein)
CD 117	siehe c-KIT
CD 34	Antigen, Membranprotein auf Vorläuferzellen, hämatopoetischen Stammzellen, Epithelzellen
CEA	Carzinomembryonales Antigen, Tumormarker
CT	Computertomographie
DOG-1	Protein-Produkt von DOG-1 = Membranprotein mit 8 Transmembranregionen, welche als Calcium-regulierter Chlorid-Kanal fungieren
EGIST	Extragastrointestinale GIST
ESMO	European Society for Medical Oncology
ggf.	gegebenenfalls
GI	Gastrointestinal
GIST	Gastrointestinale Stromatumoren
HPF	high-power-field
LITT	Laser Induced Thermo Therapy
MALT	mucosa associated lymphoid tissue
MDP	Magen-Darm-Passage mittels Kontrastmittelgabe und anschließendem Röntgen
M-L	Miettinen-Lasota
MRI/MRT	Magnetic Resonance Imaging/Magnet Resonanz Tomographie
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
ND	not determined
NIH	National Institutes of Health
n.s.	nicht signifikant
o.g.	oben genannte(n)
OS	overall survival
PDGFRA	Alpha-type platelet-derived growth factor receptor; Protein, welches einen Tyrosin-Kinase-Zellrezeptor codiert
PFS	progression free survival
PKC theta	Proteinkinase C, von T-Zellen exprimiert, identifiziert KIT-negative Tumoren
P16	Tumor-Suppressor-Protein, Reguliert Übergang von G1 in S-Phase des Zellzyklus
RFA	Radio Frequency Ablation
RI	Röntgen Interferenzen
S-100	Calcium-bindende Proteine, Positivität bei bestimmten Tumorzellen
SMA	smooth muscle actin
SPSS	Statistik- und Analysesoftware
Tab.	Tabelle
TK	Tyrosinkinase
TKI	Tyrosinkinaseinhibitor
TNM	Classification of Malignant Tumors; dient dem Tumorstaging (siehe Anhang)
u.a.	unter anderem
UICC	Union internationale contre le cancer; Stadienklassifizierung von Tumorerkrankungen
v.a.	vor allem
v-kit	virales Onkogen (kit von Engl. `kitten` – Katze)
vs.	versus

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie/ Ätiologie

Gastrointestinale Stromatumoren (GIST) zählen zu den häufigsten Tumoren des *Mesenchyms* des Gastrointestinaltraktes: „GISTs represent 80% of mesenchymal gastrointestinal tumors and 0.1-3% of all gastrointestinal malignancies“ [1]. Die Prävalenz beträgt 10-20 Fälle/ Million [2, 3]. In den letzten Jahren ist das wissenschaftliche Interesse um die Ergründung dieser sehr differierten Tumorart, nicht zuletzt wegen seiner besonderen Eigenschaften, enorm gewachsen.

Die Geschichte hinter der Entdeckung und Erforschung gastraler GIST beschreibt den Zusammenhang von Zufall und erstem Erkenntnisgewinn der Genese. Will man die Grundlage dieser Tumorentität erfassen, muss man die Entdeckung der „Interstitiellen Zellen von Cajal“ durch Santiago Felipe Ramón y Cajal und Camillo Golgi im Jahre 1906 erwähnen, welche als Teil des enterischen Nervensystems auf die Peristaltik der Darmwand spezialisiert sind [4]. Etwa fünfzig Jahre nach deren Entdeckung veröffentlichte Liane Russel 1956 einen Artikel, welcher erstmalig von Veränderungen des sogenannten „W-Gens“ und die Beschreibung von gehäuftem Auftreten von Mäusen mit eingeschränkter Darmperistaltik beschreibt [5].

Erst im Jahre 1995 konnte, durch den Wissenschaftler Alan Bernstein, ein Zusammenhang zwischen dem Defekt des „W-Gens“ auf die Schrittmacherfunktion der Cajal-Zellen und die damit verbundene Störung der Peristaltik der Versuchsmäuse beschrieben werden [6, 4].

Weitere Erkenntnisse brachten in den 70er und 80er Jahren Forschungsergebnisse aus der Analyse von Sarkomen junger Katzen. Diese brachten neues Wissen über tumorauslösende Faktoren, wie das Onkogen *v-kit* (Engl. *kitten*) und dessen Funktion als überexprimierte Proteinkinase in der Signalkaskade der Tumorentstehung, hervor [4].

Weitreichende Konsequenzen im Erkenntnisgewinn über die Tumorentität brachte der Fall einer 59-jährigen Patientin um die Jahrtausendwende und - der Zufall. Die Patientin war an einem seltenen Sarkom des Magens erkrankt. Fälschlicherweise wurden GIST zu dieser Zeit oftmals noch als Leiomyoblastom bezeichnet. Nach operativer Entfernung und nachfolgenden Rezidiven (Lebermetastasen) sowie der Erkenntnis über die relative Wirkungslosigkeit herkömmlicher Chemotherapeutika erhielt die Patientin Imatinib, einen Proteinkinasehemmer, welcher bislang zur Therapie von Leukämiepatienten eingesetzt wurde, in ersten Laborversuchen jedoch bereits positive Auswirkungen auf das Wachstum von GIST zeigte. Unter dieser Therapie konnte das Tumorwachstum gestoppt werden [4]. „Noch bis in die späten 1990er Jahre hinein wurden GIST-Tumoren nicht als eigene genetisch definierte Tumorerkrankung betrachtet, sondern der Gruppe der glattmuskulären Tumoren, den Leiomyosarkomen, zugeordnet“ [4]. Erst im Jahr 1996 beschrieb der schwedische Pathologe Gunnar Kindblom bezeichnende Ähnlichkeiten zwischen den eingangs beschriebenen Cajal-Zellen mit GIST-Zellen [4]. Wenig später wurde diese Entdeckung durch den Nachweis von aktivierenden Mutationen

im KIT-Gen in fast allen GIST-Tumoren ergänzt [7]. Hier schließt sich der Kreis zur entdeckten Zufallswirkung des Medikamentes Imatinib als Proteinkinasehemmer, welcher die Signalkaskade durch Blockade der KIT-Kinase hemmt.

So zeigt sich ein rasanter Erkenntnisgewinn über eine Tumorentität, welche bis vor zwanzig Jahren noch völlig unbekannt war und welche weiterhin allein durch mikrobiologische Analysen und human-genetische Entschlüsselung enträtselt wird. So ist man noch nicht am Ende der Ergründung dieses Tumors angelangt: „Die GIST-Erkrankung stellt [...] ein bemerkenswert klares Tumormodell dar, das relevant für unser generelles Verständnis von Resistenzmechanismen und ihrer Überwindung in der Onkologie sein kann“ [4].

Nachfolgend werden einige Ergebnisse bekannter Analysen zur Charakterisierung gastrointestinaler Stromatumoren dargestellt.

Die jährliche Inzidenz wird mit 10-15/1.000.000 Einwohner/ Jahr beschrieben [8]. Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt bei 55-65 Jahren [ebenda]. Eine geschlechtsspezifische Prädisposition konnten Studien nicht beweisen [9]. Zu den häufigsten Lokalisationen zählen: Magen (59,6%), Duodenum (6,4%), Jejunum (12,8%), Ösophagus (2,1%) sowie das Rektum (6,4%) [1].

Das Auftreten von GISTs ist als sporadisch anzunehmen, wobei eine hereditäre Form (gain-of-function) nur selten überhaupt beschrieben ist [10, 11].

Circa 20-25% der gastralen GISTs, sowie 40-50% der Stromatumoren des weiteren Verdauungstraktes zeigen sich klinisch maligne [9]. Metastasen treten mehrheitlich im Peritoneum, der Leber, selten jedoch in Form von Skelettmetastasen, Filiae von Gewebeanteilen oder Haut auf. Als extrem selten werden Absiedlungen in Lymphknoten oder Lunge beschrieben: „Metastases can develop 10 to 15 or more years after primary surgery necessitating long-term clinical follow up“ [9].

Die meist unspezifischen Symptome (Bauchumfangszunahme, Völlegefühl, abdominelle Beschwerden) stellen den häufigsten Grund für einen Arztkontakt und die sich anschließende Diagnostik dar. In 30% der Fälle erfolgt die Diagnose jedoch, vor allem bei kleineren und symptomlosen Befunden, nach dem Zufall im Rahmen anderer (endoskopischer) Eingriffe oder Indikationen [8]: Kleine Befunde sind meistens Zufallsbefunde während Operationen, radiologischen Studien oder endoskopischen Eingriffen (vor allem in Regionen mit flächendeckenden Massenscreenings zur Erkennung von Magenkrebs) [9].

Neben abdominellen Schmerzen [1, 12] wird ein zunehmender Gewichtsverlust als häufigstes Symptom angegeben. Blutungen des Gastrointestinaltraktes führen ebenfalls nicht selten zur Diagnose [8]. Die mit dem Begriff „abdominelle Syndrome“ assoziierten Krankheitszeichen beinhalten: Erbrechen, Asthenie, Dyspepsie, Fieber, Gewichtsverlust sowie Dysphagie. In ca. 30% der Fälle zeigte sich eine akute Anämie mit einem mittleren Hämoglobinwert von 4,72 mmol/l (vornehmlich digestiv) als Folge einer akuten (Meläna oder Hämatemesis) oder chronischen Blutung [9]. Palpable Tumoren spielen

ebenso eine Rolle wie symptomlose Zufallsbefunde. Genauere Aufschlüsselungen der Symptome im Bezug zur Lokalisation und Häufigkeit sind in nachfolgender Tabelle (Tab. 1) dargestellt.

Tab. 1: Lokalisation, Symptomatik und Häufigkeit von GIST, nach Caterino et al. 2011 [1]

Lokalisation	Patienten (n=47)	GI-Blutung	Abdomineller Schmerz	Akutes Abdomen	Palpable Tumormasse	Asymptomatisch
Magen	28 (59,6%)	8	11	-	2	6
Duodenum	3 (6,4%)	2	1	-	-	-
Jejunum	6 (12,8%)	1	1	2	1	2
Dünndarm	5 (10,6%)	2	1	3	1	1
Rektum	3 (6,4%)	1	2	-	-	-
Ösophagus	1 (2,1%)	-	1	-	-	-
EGIST (Meso)	1 (2,1%)	-	1	-	1	-

Es zeigt sich, dass sowohl die Lokalisation, als auch die Symptomatik stark variieren. Nicht selten fehlen entsprechende Anzeichen einer Entartung gänzlich. Die häufigste Lokalisation ist der Magen mit ca. 60%. Ein konkreter Zusammenhang von Lokalisation und begleitender Symptomatik kann nicht gezeigt werden, sodass Verdachtsdiagnosen darauf allein nicht zurückgeführt werden können. Es finden sich jedoch häufiger abdominelle Schmerzen und Blutungen bei auftretendem gastralen GIST [1, 13] sowie Symptome des akuten Abdomens bei GIST im Bereich von Jejunum und Ileum [ebenda]. Ein Vergleich der literarisch belegten Daten, mit den in der multizentrischen Qualitätssicherungsstudie zum Magenkarzinom gesicherten Werten, wird hierzu im Ergebnisteil stattfinden. Ein besonderer Schwerpunkt liegt dabei auf der Entwicklung der chirurgischen Behandlungsstrategien.

1.2 Risikoklassifikation & NIH Konsensuskriterien

Die erste, weitestgehend akzeptierte und auf die Spezifität des Tumors zugeschnittene Risikostratifizierung wurde auf einem GIST-Workshop des National Institutes of Health (NIH) im Jahre 2001 durch Fletcher et al. begründet [14]. Die danach angewandten Kriterien zur Risikobeurteilung des Auftretens eines Rezidivs beinhalten Tumorgröße und Mitoseindex (Tab. 2).

Tab 2: NIH Konsensus Kriterien zur Risikoeinteilung von GIST, nach Fletcher et al. 2002 [15]

Risikoeinstufung	Größe (cm) ^a	Mitoserate (pro/50 HPF)
Sehr geringes Risiko	<2	<5
Geringes Risiko	2-5	<5
Mitleres Risiko	<5	6-10
	5-10	<5
Hohes Risiko	>5	>5
	>10	Jede Mitoserate
	Jede Größe	>10

^a Angabe der größten Längenausdehnung

Hierbei sind vier Risikogruppen beschrieben: „sehr gering“, „gering“, „mittel“ und „hoch“. Zu Grunde liegende klinische Daten wurden für die Erstellung der Kriterien nicht verwendet, vielmehr folgen sie den klinischen Erfahrungen der einzelnen Mitglieder des Gremiums und repräsentieren den kumulierten Wissensstand dieser Experten [14]. Da die Tumorlokalisierung nach Fletcher et al. nicht Bestandteil des Klassifikationssystems war, aber Einfluss auf die Prognostik der Erkrankung zeigte, wurde dieses durch eine Erweiterung von Miettinen-Lasota (Armed Forces Institute of Pathology – AFIP) ergänzt: „These three major clinicopathologic factors (size, location, and mitotic index) remain the central components of the risk stratification systems that are currently used in GIST management“ [14] (Tab. 3).

Tab 3: Prognose Gastrointestinaler Stromatumoren; Studienergebnisse einer Langzeitbeobachtung von 1684 Patienten welche vorrangig mit Imatinib behandelt wurden [9]

Gruppe	Tumorparameter		Patienten mit Tumorprogress während des Follow-Up & Charakterisierung des Malignitätspotenzials in %	
	Größe, cm	Mitoserate pro 50 HPFs	Gastrale GISTs	Dünndarm GISTs
1	≤2	≤5	0 sehr gering wenn überhaupt	0 wenn überhaupt sehr gering
2	>2 ≤5	≤5	1.9 gering	4.3 gering
3a	>5 ≤10	≤5	3.6 gering	24 mittel
3b	>10	≤5	12 mittel	52 hoch
4	≤2	>5	0 gering *	50 hoch *
5	>2 ≤5	>5	16 mittel	73 hoch
6a	>5 ≤10	>5	55 hoch	85 hoch
6b	>10	>5	86 hoch	90 hoch

* Gekennzeichnete Kategorien mit sehr geringen Fallzahlen sind nur unzureichend für eine verlässliche Vorhersage des Malignitätspotenzials geeignet.

Ziel der vorgestellten Risikobeurteilungen ist es, Patienten mit einem erhöhten Rezidivrisiko zu identifizieren und individuelle therapeutische Strategien zu entwickeln. Rezidive könnten durch eine pharmakologische Intervention mit einer adjuvanten Imatinibtherapie hinausgezögert oder verhindert werden [14].

Die oben beschriebenen Kriterien sind wesentlich akzeptiert und klinisch integriert, unterliegen durch den steten Wissenszuwachs und die voranschreitenden Erkenntnisse im Bereich der Mutationsanalytik einer konsequenten Weiterentwicklung und Erweiterung. Bisherige Klassifizierungssysteme sind bei einem so komplexen Tumorbild nur limitiert anwendbar: „Ongoing studies have identified novel risk stratification variables, such as tumor rupture, necrosis, and genotype, as potential additions to established systems“ [14]. Diese Variablen gilt es entsprechend zu validieren, dennoch beinhalten sie bedeutsame Aspekte der Risikostratifizierung, besonders für Patienten, welche von einer adjuvanten Therapie mit Imatinib profitieren könnten [14, 16].

1.3 Tumorgenetik

Gastrointestinale Tumoren finden ihren Ursprung in den intestinalen Kajak-Zellen oder entlang von stammzellähnlichen Zellen, den KIT-positiven Zellen des Plexus myentericus [7].

Pathogenetisch werden GISTs vom Spindelzelltyp (30%), Epitheloidzelltyp (20%) sowie gemischtzelligen Typ (10%) unterschieden [11, 8]. Eine Expression des KIT-Proteins (CD 117, Stammzellrezeptor) ist in der überwiegenden Zahl der Tumoren nachweisbar verantwortlich für eine stete Aktivierung der Tyrosinkinase (TK). Die zumeist vorliegenden Mutationen des c-KIT (70% KIT positiv [17]) oder PDGFRA-Gens „[...] bewirken eine ligandenunabhängige Rezeptoraktivierung, woraus sich [eine] gesteigerte Proliferationsbereitschaft erklärt“ [8]. „The KIT gene encodes a protein that serves as a receptor for the growth factor stem cell factor, and the intracellular domain contains a tyrosine kinase enzyme, which activates a cascade of activities ultimately causing mitosis“ [17].

DNA-Sequenzierungen weisen Prädilektionsstellen für spezifische Mutationen auf. Hier sind für das c-KIT-Gen folgende Bereiche charakteristisch: Exone 9, 11, 13 oder 17. Für das PDGFRA-Gen zeigen sich folgende typische „hot spots“: Exone 12, 14 und 18 (Abb. 1, 2).

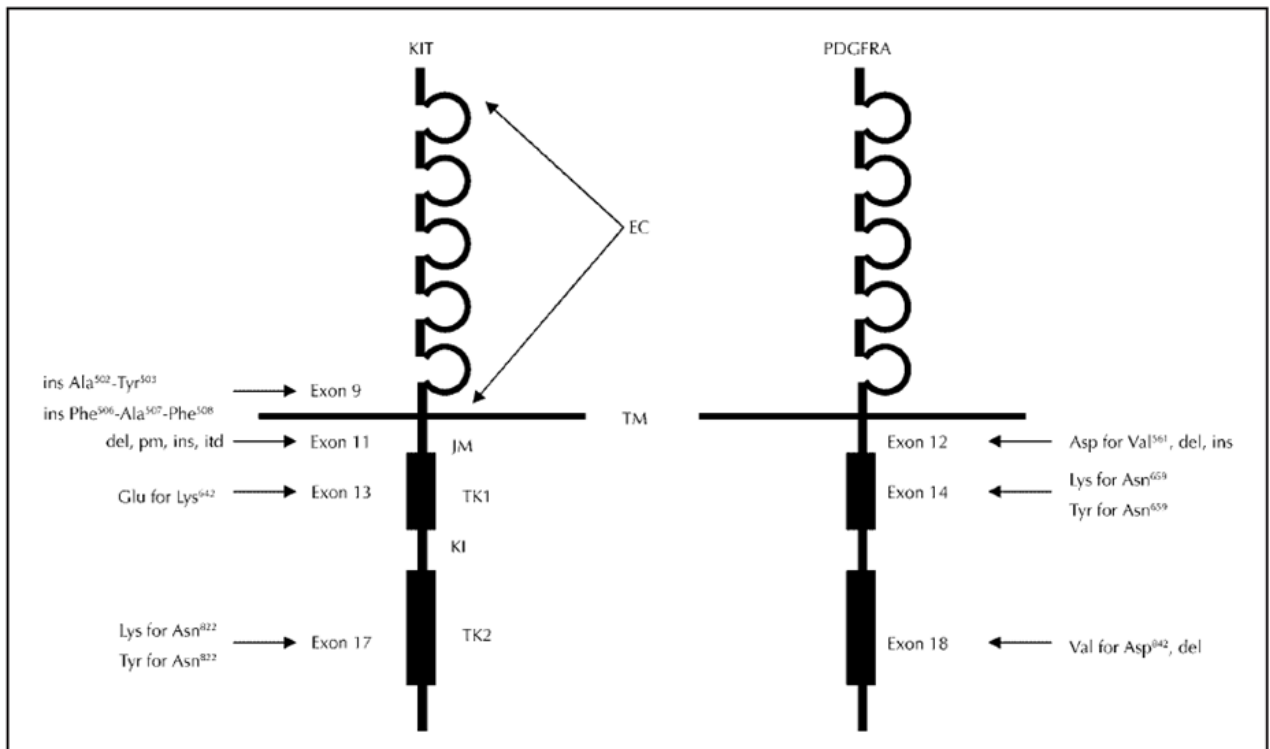


Abb. 1: Schematische Darstellung der Prädilektionsstellen spezifischer Mutationen auf dem KIT und PDGFRA-Gen bei GIST, Abb. in [9]

(EC=extracelluläre Domäne; TM=transmembranäre Domäne; JM=juxtamembranäre Domäne; TK1, TK2=tyrosine Kinase Domänen; KI=kinase insert; pm=point mutation; ins=insertion; itd=internal tandem duplication; del=deletion)

Weiterhin ist ein Abschnitt der juxtamembranären Domäne des Rezeptors im Exon 11 des c-KIT-Gens als wesentlicher Mutationsfokus eines Großteils der Fälle zu benennen [18]. Mutationen des KIT gelten als frühes Ereignis in der Tumorgenese Gastrointestinaler Tumoren [19].

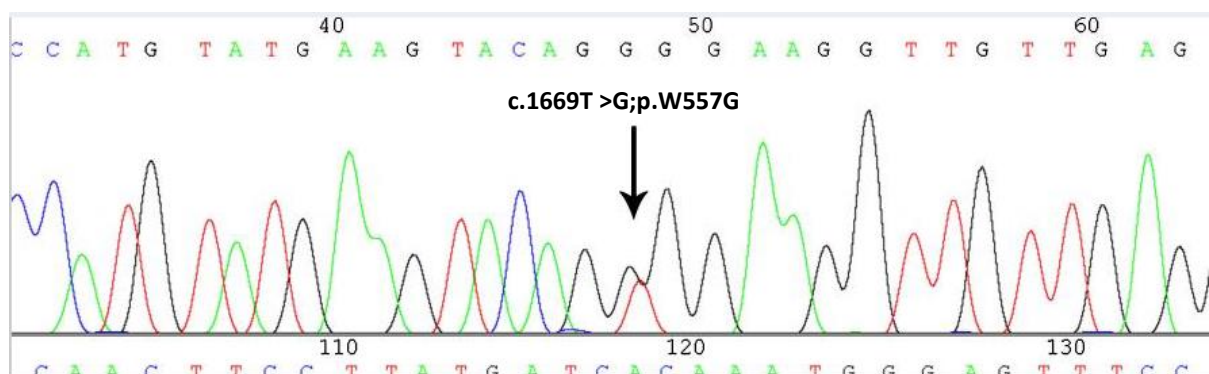


Abb. 2: Punkt-Mutation im Codon 557 des KIT-Gens Exon 11 (Austausch der Aminosäure Tryptophan durch Glycin (c.1669T >G;p.W557G) (Pfeil), Abb. in [17])

Im Rahmen der umfangreichen Forschungen im Bereich der Mutationsanalysen sind in den letzten Jahren zunehmend Marker-Proteine zur Klassifizierung und Identifizierung von Expressionsmustern entdeckt worden. Diese wirken sich sowohl auf das Verständnis der Genese aus, sind jedoch auch in der Therapiestratifizierung und Planung sowie der Abschätzung des Therapieerfolges (Abb. 3, 4) unverzichtbar geworden. Unabdingbar in der medizinischen Praxis sind dazu bisher folgende Marker für die GIST Diagnostik: CD34, PDGFRA, SMA („[...] whose expression sometimes is reciprocal with that of CD34“ [9]), Desmin, S-100 Protein [17]. Im Falle einer fehlenden KIT-Expression können Färbetechniken mittels PKC theta, PDGFRA sowie DOG-1 Erfolge erzielen [20]: „Dog-1 has been considered as a novel diagnostic marker for GIST, with the sensitivity that is superior to that of CD117“ [21].

Die Abbildung 3 zeigt einen deutlichen Zusammenhang von der Art der Mutation (Lokalisation auf dem Gen) und der Rezidivfreiheit der untersuchten Patienten. Das Mediane Follow-Up lag bei 7,7 Jahren. Insgesamt zeigte sich bei 57 von 106 Patienten (54%) ein Wiederauftreten von GIST. Im Verlauf des Follow-Up sind 28 der 106 Patienten (26%) verstorben. Untersuchungen nach 1,3 und 5 Jahren zeigten freie Intervalle von 96, 60 und 40% mit einer medianen Rezidivfreiheit von 4,0 Jahren [22].

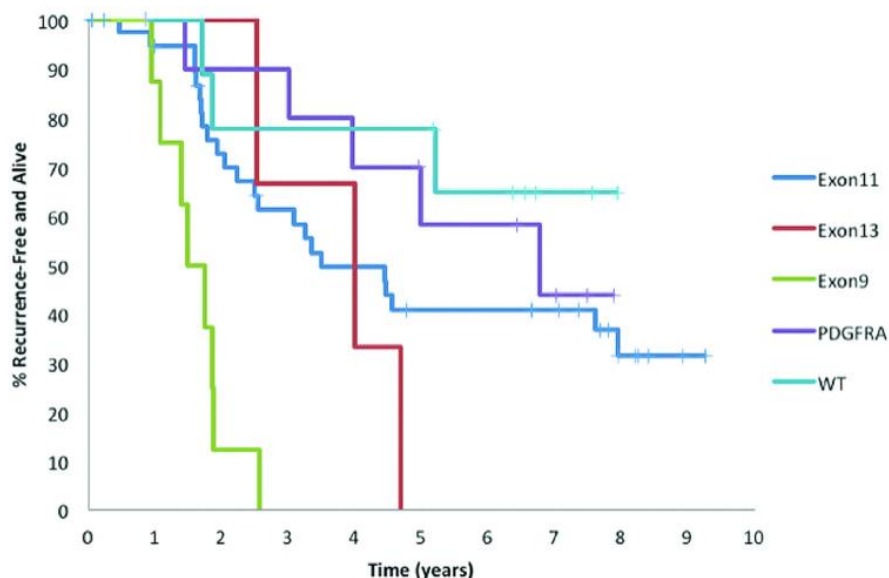


Abb. 3: Gastrointestinale GIST und Rezidivfreiheit nach operativer Resektion in Abhängigkeit vom nachgewiesenen Mutationstyp. Längere Rezidivfreiheit bei Patienten mit Wildtyp, PDGFRA sowie Exon 11-Mutation. Kürzere Rezidivfreiheit bei Patienten mit Exon 9 und Exon 13 Mutation [22]

Mit 19 Monaten zeigten Patienten mit einer KIT Exon 9 Mutation die kürzeste Tumorfreiheit. Patienten mit Mutation im Exon 11 blieben hingegen 42 Monate ohne Wiederkehr von GIST (Lokalisationsverteilung in o.g. Studie: gastrale GIST 50%, Dünndarm 42%, Rektum 1%, andere 7%). Die längsten rezidivfreien Intervalle zeigten sich bei Patienten mit Tumoren vom Wildtyp (23,8%) sowie Mutatio-

nen im PDGFRA-Gen (25%), wobei Patienten dieser Genese seltener Populationen innerhalb der gezeigten Studie darstellen.

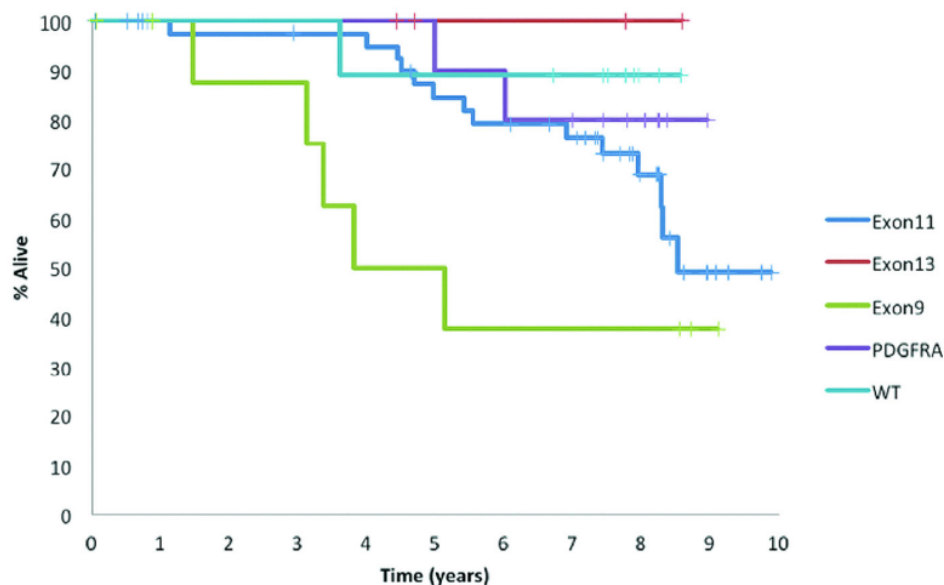


Abb. 4: Einfluss des Mutationstyps auf das Gesamtüberleben von Patienten mit GIST unterschiedlicher Lokalisation. Längstes Überleben bei Patienten mit Mutation in Exon 13, Wildtyp, PDGFRA-Gen [22].

Berechnungen der o.g. Studie zeigen, dass 73% der Untersuchten die ersten fünf Jahre überlebten. Die 1,3 und 5 Jahres-Gesamtüberlebensrate (106 untersuchte Fälle) zeigen Werte in den jeweiligen Zuordnungen von 99%, 97% sowie 83%. Auch hier bestätigen sich die Erkenntnisse aus Abb. 4. Patienten mit einer Mutation im KIT-Gen auf Exon 9 zeigen mit einer mittleren Überlebensrate von 54 Monaten ein deutlich geringeres Gesamtüberleben im Gegensatz zu Patienten mit Mutationen im KIT-Gen Exon 11 (103 Monate) [22].

Weiterhin zeigen aktuelle Forschungen einen prognostischen Einfluss eines schlechteren Outcome bei Patienten mit nachstehenden Faktoren: Expression von P16-Gen, fehlende Expression von c-kit und DOG-1, peritoneale Ausbreitung, Hochrisikoeinstufung, große Tumorgroße, Epithelloidzelltumor sowie zahlreiche Mitosen [20].

1.4 Rolle des Proteinkinaseinhibitors Imatinib in der Erstlinientherapie

Im Jahre 2001 reformierte die Zulassung des klinisch, ursprünglich in der Therapie Chronisch myeloischer Leukämien eingesetzten, sehr effektiven Thyrosinkinasehemmers „Imatinib“ die Behandlung von primär nicht resektablen oder metastasierten Gastrointestinalen Stromatumoren [23]. Bis dato gab es ausschließlich die Möglichkeit einer chirurgischen Resektion bei einer Erkrankung, was eine relativ hohe Rezidivrate jedoch nicht verhindern konnte (ca. 50%) [23]. Dies erweiterte die Behandlungsmöglichkeiten sowohl für die adjuvante als auch neoadjuvante Therapie lokaler Tumorausprä-

gungen und beeinflusste das chirurgische Vorgehen und das Outcome der Patienten maßgeblich [24, 25, 26]. Der Wirkmechanismus liegt in einer zielgerichteten Downregulation des Transmembranrezeptors der Tyrosinkinase KIT (Abb. 5).

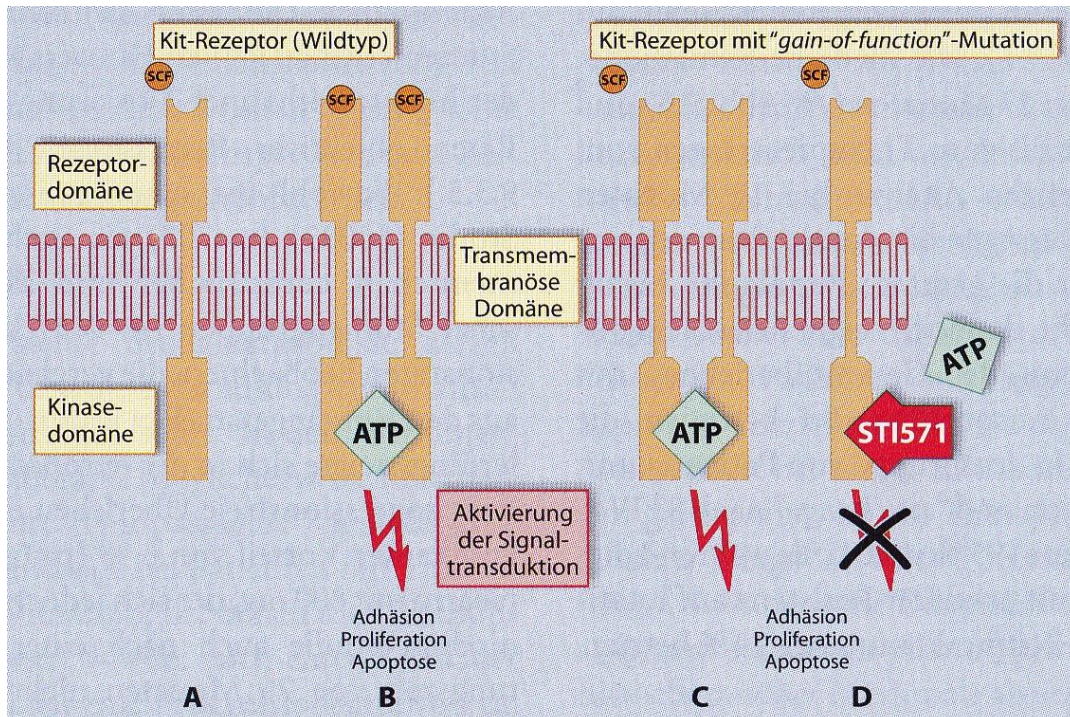


Abb. 5: Stark vereinfachter Aufbau der Kit-Kinase mit einer extrazellulären Rezeptor- sowie einer intrazellulären Kinasedomäne (A). Nach Bindung von Stammzellfaktor (SCF) kommt es zur Dimerisierung von Kit und nachfolgender Aktivierung von Signalwegen, die bei Adhäsion, Proliferation sowie Apoptose beteiligt sind (B). Bei GIST mit Mutation von Kit kommt es zur Liganden-unabhängigen Aktivierung von Kit (c). Imatinib konkurriert mit ATP an der C-terminalen Kinasedomäne und inhibiert die Autophosphorylierung von KIT (D); aus: Hohenberger et al.: Gastrointestinale Stromatumoren, 2006 [27].

Ziel einer neoadjuvanten Therapie ist die Erzeugung resektabler Operationsverhältnisse durch Umfangminimierung des Tumors und die damit verbundene Absicht einer erfolgreichen R0/R1-Resektion (Erläuterung siehe Anlage 4) und Verringerung der postoperativen Mortalität [8]. Die antiproliferative Wirkung des Tyrosinkinaseinhibitors ist in zahlreichen Studien belegt: Ein bemerkenswertes Ansprechen auf die Therapie mit Imatinib zeigt sich bei Patienten mit massiven Tumorgößen, welche auf herkömmliche zytostatische Therapien nicht reagierten. Dies unterstützt die Hypothese, dass die Mutation im KIT-Gen und die fehlregulierte Aktivität der Tyrosinkinase eine Schlüsselrolle in der Tumorgenese von GIST einnimmt [28]. Außerdem ist nachgewiesen, dass die Zahl der Patienten mit einer einjährigen adjuvanten Imatinib-Therapie im 5-Jahres-Überleben bei 83% lag. In herkömmlichen Studien lag dieser Wert unter rein chirurgischer Therapie bei nur 35% [22].

Langzeitüberlebende zeigten in Auswertungen charakteristische Merkmale. Dazu gehören: kleinere Tumorgröße bei Beginn der Therapie mit Imatinib, bessere Bluttestergebnisse, ein besserer Aktivitätsstatus sowie eine vollständige chirurgische Tumorbeseitigung [29].

Weiterhin ergaben Mutationsanalysen, die durch die Behandlung mit Imatinib zu einem noch festere Bestandteil der Diagnostik wurden, keine Korrelation von Mutationsform und Dosisgabe. Die häufig bestehende Dosis-Wirkungsbeziehung bei der Gabe therapeutischer Pharmaka erwies sich hier als nicht zutreffend: „It showed 800 mg daily, versus 400 mg daily, is a more toxic but not more effective dose.“ [30]. Im Vergleich wird deutlich, dass die geringere Dosis höhere Erfolgswerte vorzuweisen hat. Auch in der Kategorie „teilweises Ansprechen“ zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den unterschiedlichen Dosen (bei 400mg= 40% der Patienten; bei 800mg= 42% der Patienten). Patienten, die ein `stable disease` oder Nichtansprechen zeigten, verteilen sich ebenfalls zu Gunsten einer geringeren Therapiedosis (bei 400mg= 25% der Patienten; bei 800mg= 22% der Patienten). Die Werte in der Kategorie „Progress/ früher Tod“ unterscheiden sich in den Gruppen unterschiedlicher Dosen ebenfalls nicht signifikant (bei 400mg= 25% der Patienten; bei 800mg= 22% der Patienten) [30].

Daher gilt, auch im Sinne einer geringeren Toxizität für den Patienten, eine Dosis von 400 mg/Tag als Standard-Therapiedosis welche, in Kombination mit einer konventionellen chirurgischen Behandlung, ein prognostisch günstigeres Outcome verspricht.

Seit Beginn der Therapie im Jahr 2011 zeigten Untersuchungen (der o.g. Studie) unter Imatinib ein medianes Überleben von 37,5 Monaten bei insgesamt noch 56% lebenden untersuchten Patienten. Das rezidivfreie Überleben lag bei 47% (Abb. 6a). In den untersuchten Zeitperioden wurden keine signifikanten Unterschiede festgestellt.

Weiterhin zeigten nachstehende Faktoren einen Einfluss auf das Gesamtüberleben: „poor baseline WHO performance status ≥ 2 , baseline high neutrocyte count, baseline low albumin level, low baseline haemoglobin level [...]“ [29], sowie die maximale Tumorausdehnung (Abb. 6b). Deutlich wird hier, dass die Überlebenszeit mit größerer Tumorausdehnung sinkt (grüne Linie). Auch postoperative Tumorreste haben einen negativen Einfluss auf die Überlebenszeit, hier unter dem Einfluss einer neoadjuvanten Therapie gezeigt (Abb. 6c). Die Tumorgenese zeigt auch unter Imatinib-Therapie signifikante Unterschiede. So weisen auch hier Patienten mit einer Mutation an Exon 18 des PDGFRA-Gens eine geringere mediane Überlebenszeit (15,5 Monate) gegenüber Patienten mit einer Mutation auf Exon 11 des KIT Gens auf (Abb. 6d) [29].

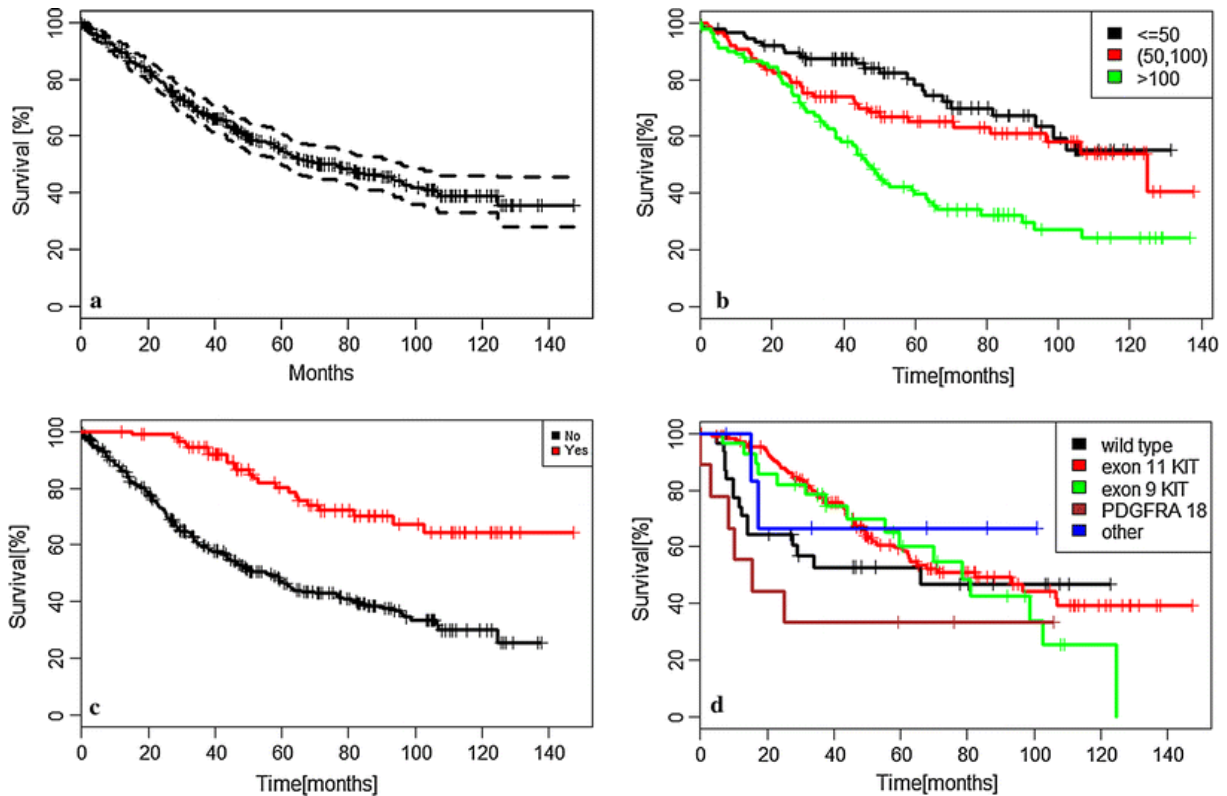


Abb. 6: Gesamtüberleben: In der gesamten untersuchten Gruppe (a); nach maximalem Tumordurchmesser zu Beginn der Imatinib-Therapie in mm (b); nach fehlender Resektion von Tumorresten während der Imatinib-Therapie (c); nach ermitteltem Mutationsstatus (d) [29]

Die meisten Patienten sprechen gut auf die Erstlinientherapie mit Imatinib an. Dennoch gibt es zahlreiche Fälle von Resistenzen oder Intoleranzen, die weitere Therapiekonzepte erfordern: Mindestens 14% aller GISTs weisen eine primäre Resistenz gegen Imatinib und weitere 50% eine Resistenz innerhalb der ersten Behandlungsjahre auf (sekundäre Resistenz) [31, 32].

Als Tyrosinkinaseinhibitoren der zweiten Generation gelten: Sunitinib, Nilotinib und Regorafenib, sofern eine Erstlinientherapie mit Imatinib erfolglos blieb oder nicht toleriert wurde.

In der Zweitlinientherapie haben Patienten vornehmlich von der Gabe des Tyrosinkinaseinhibitors (TKI) „Sunitinib“ profitiert (Tab.4) [33]. Hier steht eine mediane Progressionsfreiheit von 22,9 Wochen einer Progressionsfreiheit von 6,0 Wochen, nach Behandlung mit einem Placebo, gegenüber. Auch Nilotinib (119 Tage mit Medikament gegenüber 70 Tagen in der Kontrollgruppe) und Regorafenib (4,8 Monate mit Medikament gegenüber 0,9 Monaten ohne Medikament) zeigen deutliche Behandlungserfolge gegenüber den Kontrollgruppen, denen ein Placebo appliziert wurde. Nilotinib eignet sich, als gut toleriertes Medikament in der Drittlinientherapie, bei Resistenzen oder Unverträglichkeiten sowohl gegen Imatinib als auch Sunitinib [34, 35].

Tab. 4: Wirksamkeit von Second-Line-Therapeutika: progresssfreies Intervall, Gesamtüberleben; Studienvergleich [33]

Studie	Demetri et al. [36]		Reichardt et al. [37]		Demetri et al. [38]	
	Sunitinib (n=243)	Placebo (n=118)	Nilotinib (n=165)	Kontrolle (n=83)	Regorafenib (n=133)	Plazebo (n=66)
Medianes PFS*	22,9 Wochen	6,0 Wochen	119 Tage	70 Tage	4,8 Monate	0,9 Monate
Medianes OS**	72,7 Wochen	64,9 Wochen	332 Tage	280 Tage	ND	ND
Imatinib-Resistenz %	95		94.5	92.8	95.7	96.2
Imatinib-Intoleranz %	5		5.5	7.2	4.3	3.8

* Progression free survival, ** Overall survival

1.5 ESMO-Guidelines und Therapiemanagement

In den letzten Jahren haben mehrere Organisationen an der Entwicklung von Behandlungskonzepten und Empfehlungen für Gastrointestinalen Stromatumoren gearbeitet und diverse Guidelines veröffentlicht. An erster Stelle sind dabei die Veröffentlichungen der „European Society for Medical Oncology“ (ESMO), der „National Comprehensive Cancer Network“ (NCCN) sowie „The Canadian Advisory Committee on GISTs“ zu benennen [39]. Diese multidisziplinären Gremien setzen sich aus den Fachdisziplinen: Pathologie, Molekularbiologie, Radiologie, Chirurgie, Onkologie sowie Experten für die Erstellung von Leitlinien zusammen [40].

Die „ESMO – Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up“ gelten seither als Standardwerk und Leitlinie in der klinischen Praxis. Im gemeinsamen Übereinkommen wurden diese durch die Mitglieder der ESMO im November 2009 in Lugano festgesetzt. Beteiligt waren Mitglieder der „European sarcoma research groups“, „sarcoma networks of excellence“ sowie der „ESMO Faculty“ [41].

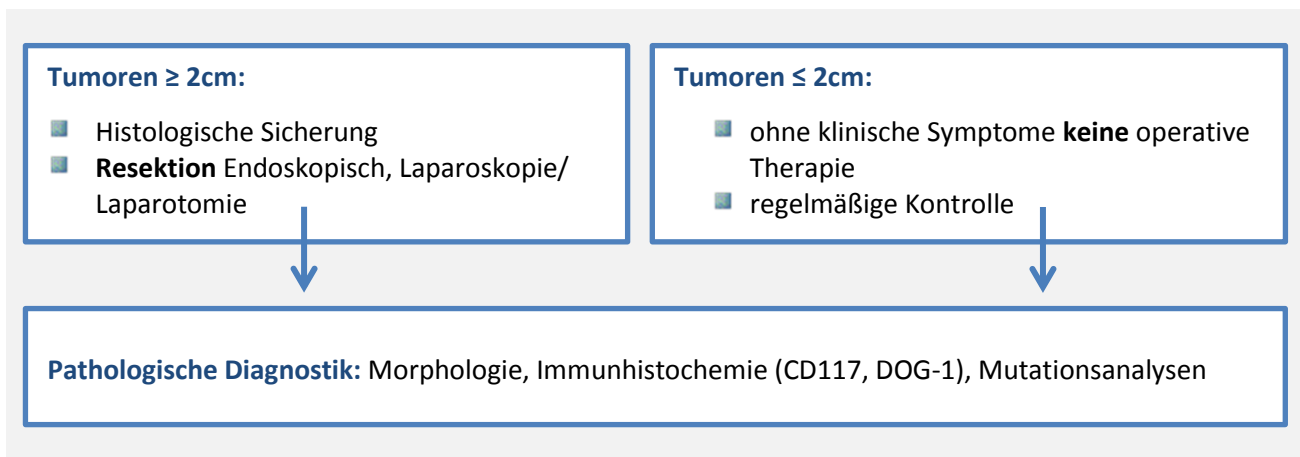


Abb. 7: Handlungsempfehlungen der ESMO Guidelines: Kategorisierung (nach [42, 43])

Allgemein unterscheiden die Richtlinien (Abb. 7) zwischen kleinen (<2cm) und größeren Tumoren (≥2cm) in der Behandlung. Für Tumoren unter 2cm ohne klinische Symptome, sind keine invasiven Maßnahmen empfohlen, jährliche Verlaufskontrollen sind indiziert. Eine histologische Sicherung kann in Absprache mit dem Patienten oder unter Beachtung bestimmter Faktoren (Lebensalter, Komorbiditäten, Lebenserwartung) erfolgen.

Auch für kleine Ausprägungen im Bereich des Rektums ist wegen des höheren Entartungsrisikos und den kritischeren chirurgischen Konsequenzen *stets eine histologische Sicherung angeraten*.

Für größere Tumoren (≥ 2 cm) zählt die bioptische Sicherung und Exzision wegen des erhöhten Entartungsrisikos, bei schlechter Zugänglichkeit auch per Laparoskopie/Laparotomie, zum Standardverfahren. Bei als gering eingestuftem Risiko ist keine adjuvante Nachbehandlung empfohlen, bei intermediärem Risiko jedoch individuell zu diskutieren [44, 45].

Bei fortgeschrittenem, metastasiertem Tumorleiden ist die Biopsie einer Metastase ausreichend, eine Laparotomie ist hierzu nicht indiziert. „Lesions at risk of causing peritoneal contamination [...] should be biopsied in specialized centers“ [43].

Das Tumorstaging sollte mittels kontrastmittelgestütztem CT des Beckens und Abdomens oder wahlweise mittels Magnetresonanztomographie MRI (rektale GISTs) erfolgen. Weiterhin sind Mutationsanalysen/Immunhistochemie (Abb. 8) sowie pathologische Analysen zur Risikostratifizierung (Mitoserate, Tumorgröße, Operabilität, Tumorrupuren) unabdingbar und unterstützen die Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Weiterbehandlung [41, 44]. Hierbei gilt es zu beachten, dass GIST's mit einer Mutation im PDGFRA- oder D842V-Gen keinerlei Sensitivität auf eine Therapie mit einem Tyrosinkinasehemmer zeigten und daher für eine adjuvante Therapie ungeeignet sind [44]. Höhere Dosen von Imatinib (800 mg/d) sollten bei Mutationen an Exon 9 oder fortgeschrittenen Tumoren verwendet werden, da diese ein erhöhtes Aggressions- und Rezidivpotenzial aufweisen [46–48].

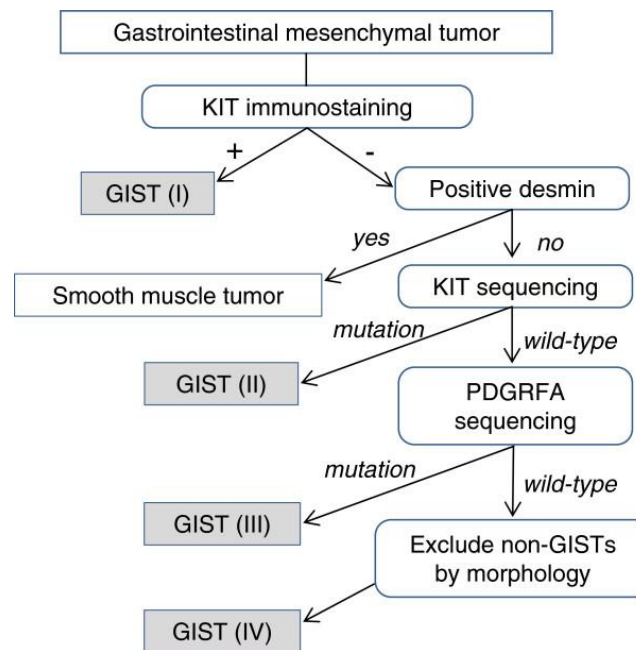


Abb. 8: Empfohlener Diagnosealgorithmus für GIST – Immunhistochemische und Mutationsanalysen (nach [49])

Die Behandlungsempfehlungen (Abb. 9) für lokal begrenzte Tumorausdehnungen im Bereich des Ösophagus, Magens sowie Duodenums beschreiben eine vollständige chirurgische Exzision ohne Lymphknotendissektion, ggf. auch eine notwendige Gastrektomie. Die *R0-Resektion ist dabei stetes Ziel*, bei R1-Resektion ist eine Re-Exzision mit dem Patienten zu besprechen. Weiterhin ist in diesem Fall auch mit einem schlechteren Langzeitüberleben zu rechnen [44]. Die aktualisierten ESMO-Guidelines aus dem Jahr 2014 weisen hierzu darauf hin, dass auch *laparoskopische Resektionen* stets nach den *Prinzipien und der Gründlichkeit der onkologischen Chirurgie* folgen sollen [44, 50]. Wegen einer möglichen Rupturgefahr und nachfolgend höherem Rezidivaufreten wird dieses Verfahren jedoch nur bei entsprechend kleinen Tumoren empfohlen [44]. Eine Tumorrupatur ins Peritoneum ist in nahezu 100% mit einem Rezidiv assoziiert und daher als „Metastase“ zu behandeln [51]. Deutlich wird jedoch auch, dass es keine einheitlichen Handlungsanweisungen zum operativen Vorgehen gibt.

Eine neoadjuvante Therapie mit Imatinib ist indiziert, wenn eine R0-Resektion nicht realisierbar ist und/oder das operative Vorgehen dadurch funktionserhaltender und weniger deformierend erfolgen kann [52, 53]. Weiterhin kann eine neoadjuvante Therapie nach Ermessen und Risikoeinschätzung des Operateurs (Minimierung von Rupturgefahr und Blutungen) forciert werden. Auch hier sind Mutationsanalysen und eine Operation im Zeitraum von 6-12 Monaten nach neoadjuvanter Therapie empfohlen [44].

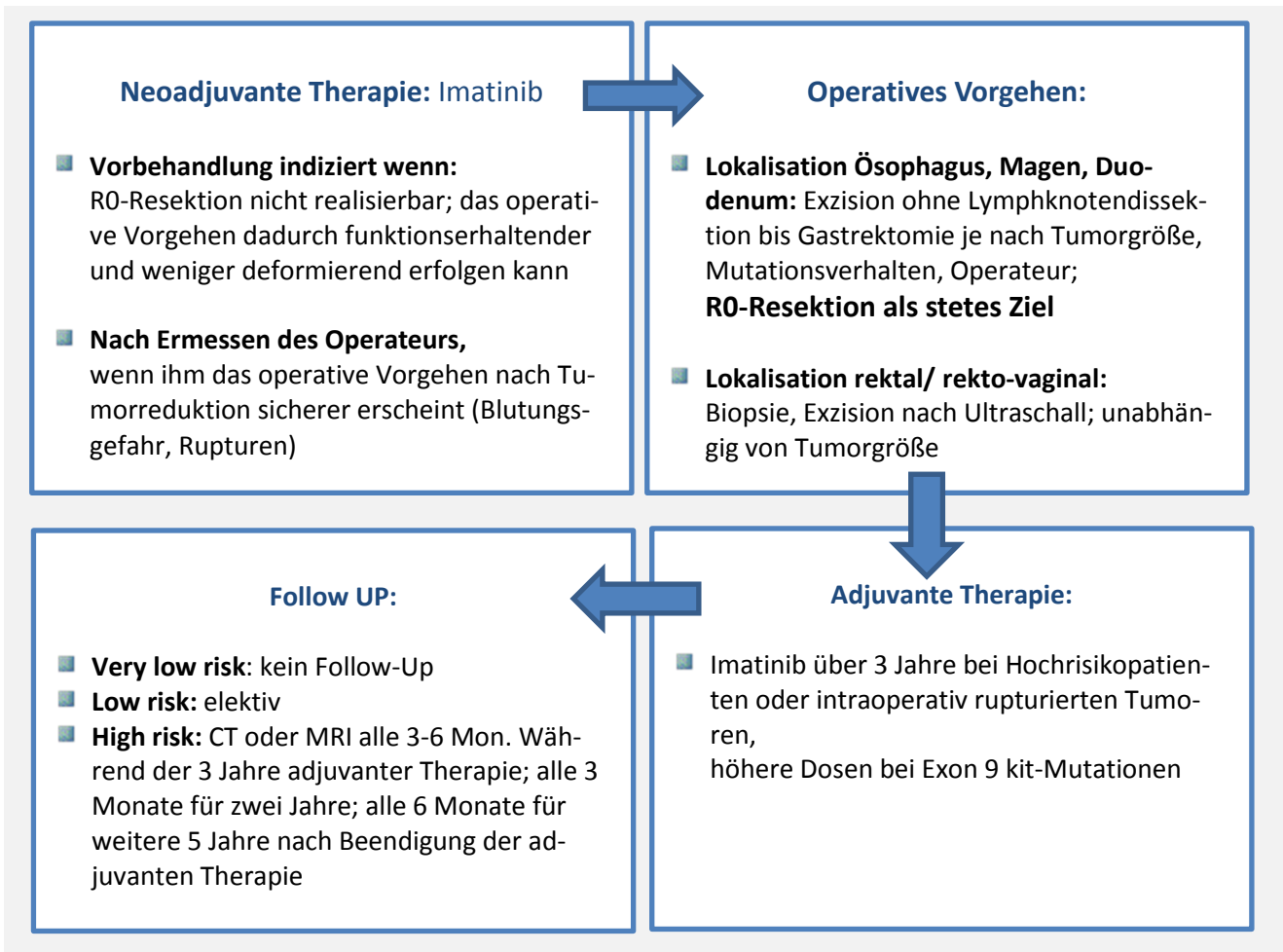
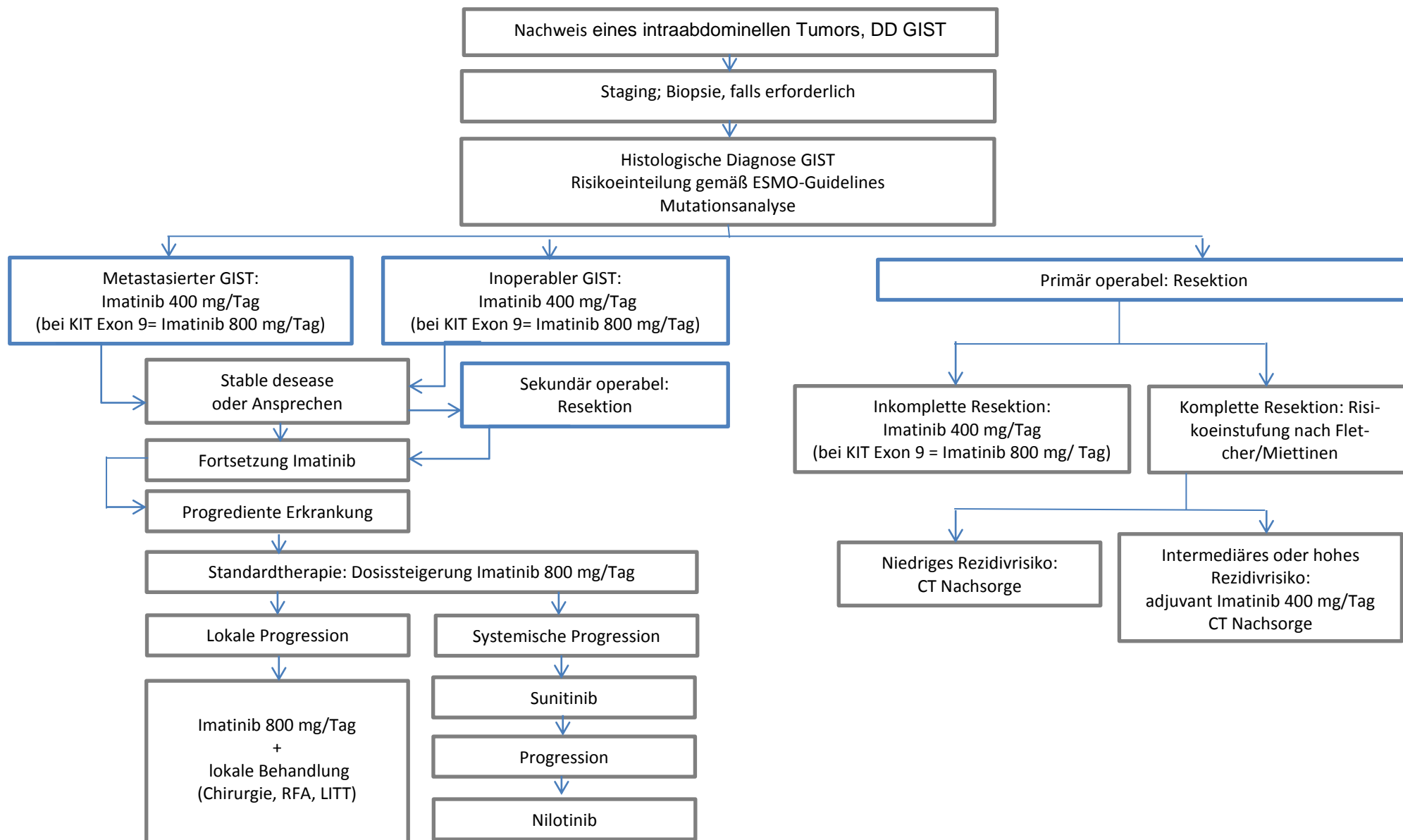


Abb. 9: Handlungsempfehlungen ESMO Guidelines: Neoadjuvantes, operatives, adjuvantes Vorgehen, Follow-Up [43, 44]

Die adjuvante Behandlung mit Imatinib (400 mg/d) ist für alle Patienten mit Hochrisikotumoren, oder Patienten mit intraoperativ rupturierten Tumoren, postoperativ für drei Jahre, indiziert [44]. Eine dreijährige Behandlung mit Imatinib zeigte deutlich bessere Langzeitergebnisse bei Patienten mit Hochrisiko-GIST, als eine nur einjährige adjuvante Gabe [54]. Höhere Dosen Imatinib (800 mg/d) sind bei Exon 9 KIT-Mutationen standardisiert (siehe Abb. 10). Lokal fortgeschrittene oder metastasierte GIST sollen laut Leitlinie standardisiert zeitlich unbegrenzt [55] mit Imatinib behandelt werden. Bei einem Tumorprogress ist eine Dosiserhöhung von 400 mg/d auf 800 mg/d eine Option [30, 56–58]. Die Durchführung von Follow-Up Untersuchungen richtet sich nach dem jeweiligen Tumorstadium (very low risk: kein Follow-Up; low risk: elektiv; high risk: CT oder RI 3-alle 6 Monate während der ersten 3 Jahre adjuvanter Imatinib-Therapie, alle 3 Monate für weitere zwei Jahre, alle 6 Monate für weitere 5 Jahre nach Beendigung der Therapie) [43]. Zusammenfassend wird deutlich, dass es zwar Handlungsempfehlungen gibt, das Vorgehen bei der (neo-)adjuvanten Therapie jedoch stets eine multidisziplinäre Einzelfallentscheidung von Pathologen, Radiologen, Chirurgen und Onkologen, in Absprache mit dem Patienten (partizipative Entscheidungsfindung) ist. Auch für das operative Vorgehen gibt es kein „Standardverfahren“. *Einheitlich erklärtes Ziel ist stets die Resektion im Gesunden.*

Abb. 10 Diagnose- & Behandlungsalgorithmus bei Gastrointestinalen Stromatumoren (bezogen auf die Therapie mit Imatinib) [59]



1.6 Aufgabenstellung

Gastrointestinale Tumoren sind in den letzten Jahren zunehmend in den Fokus wissenschaftlicher Bemühungen geraten. Vor allem immunhistochemische Erkenntnisse und Mutationsanalysen haben den derzeitigen Wissensstand stark vorangetrieben.

Ziel dieser Arbeit soll es sein, die Entwicklung und leitliniengerechte Standardisierung der Behandlung sowie deren Einfluss auf den Patienten zu beurteilen. Ein besonderes Augenmerk soll dabei auf diese relativ neue, eigenständige Tumorentität im Zusammenhang mit dem chirurgischen Vorgehen im zeitlichen Verlauf gelegt werden. Mutationsanalysen obliegen nicht dem chirurgischen Aufgabenfeld, sind in der Planung der Vorgehensweise sowie (neo-)adjuvanten Therapie jedoch unabdingbar. Es werden Studienergebnisse für den Zeitraum von 2002 bzw. 2007- 2013 dargestellt, verglichen und auf Zusammenhänge untersucht. Dabei handelt es sich um Ergebnisse aus multizentrischen, standardisierten Studien, welche nachfolgend vorgestellt werden. Die Einführung von Tyrosinkinasehemmern zeigte einen eindrucksvollen Effekt, den es für die Entwicklung der Behandlungsstrategien zu betrachten gilt. Ein weiterer Schwerpunkt soll die Veröffentlichung von Handlungsrichtlinien (ESMO Guidelines) im Jahr 2009 sein. Hat es in den vergangenen Jahren statistisch signifikante Veränderungen hinsichtlich der Behandlungsstrategien, der Länge progressionsfreier Intervalle, des Gesamtüberlebens und des Outcome gegeben? Gibt es Veränderungen und Abweichungen von konventionellen chirurgischen Maßnahmen als Folge besserer Kenntnisse über die Tumorgenese? Hat die Zulassung von Tyrosinkinasehemmern einen signifikanten Einfluss auf die lokale Operabilität? Wie fallen die Follow-Up Ergebnisse aus? Was ergeben Vergleiche zwischen Empfehlungen der ESMO-Guidelines mit der tatsächlich stattgefundenen Behandlung? Lassen sich daraus Tendenzen und Handlungsempfehlungen für die Zukunft ableiten?

Weiterhin ist es von Interesse herauszufinden, inwiefern die Empfehlungen der ESMO-Guidelines Einzug in die klinische Praxis gehalten haben und wo strukturelle Probleme liegen könnten.

Daraus ergeben sich folgend genannte Untersuchungsschwerpunkte:

1. Wie gestaltete sich die chirurgische Therapie vor der Einführung der ESMO-Guidelines im Jahr 2009? Gibt es signifikante Unterschiede in den Jahren nach Einführung der Guidelines? Operative Weiterentwicklungen? Standards? Spezifische Tumorunterschiede zum Magen-Karzinom?
2. Werden (neo)adjuvante Therapien bei GIST-Patienten eingesetzt? Lassen sich Aussagen zu Wirkung und Einsatz von Tyrosinkinaseinhibitoren bei den in der Studie untersuchten Patienten treffen?

- 3.** Wie stellt sich das Langzeitüberleben der untersuchten Patienten, im Bezug auf Tumoreigenschaften bzw. spezifische Patienteneigenschaften, dar (Tumorrezidive, Overall-survival)?
- 4.** Wie werden die Guidelines in Bezug auf die Therapie mit Tyrosinkinasehemmern umgesetzt und welche Mutationsanalysen sind klinisch erfolgt? Welche Rückschlüsse lassen sich auf die Häufigkeit des Auftretens bestimmter Mutationsformen ziehen?

2 Material und Methode

2.1 Studienbeschreibung

Das AN-Institut für Qualitätssicherung in der operativen Medizin gGmbH an der Universitätsklinik der Otto-von-Guericke-Universität zu Magdeburg erhob die dieser Arbeit zu Grunde liegenden Daten in vollem Umfang. Ziel der QCGC-Studie 2007-2013 war es, die Diskrepanz zwischen randomisierten Studienergebnissen und (Miss-)Erfolgen in der klinischen Praxis aufzudecken, dadurch die große Variabilität in der Behandlung des Magenkarzinoms zu deuten und in neue Versorgungskonzepte zu integrieren [60]. Die wissenschaftliche Leitung der Studie oblag Dr. L. Meyer und Prof. K. Ridwelski (Magdeburg). Als wissenschaftlicher Beirat fungierten dabei: Prof. Dr. h.c. H. Lippert (Magdeburg), Prof. I. Gastinger (Cottbus), sowie Prof. Dr. H.-J. Meyer (Hannover).

Im Rahmen der oben vorgestellten Studie (2007-2013) wurden 6.150 Patienten aus 151 Kliniken im Zeitraum vom 01.01.2007 bis 31.12.2013 prospektiv erfasst, die ein primäres Magenkarzinom (5.481 Patienten), Gastrointestinale Stromatumoren (617 Patienten) oder ein Karzinom des gastroösophagealen Übergangs diagnostiziert bekamen. Der Einschluss von Restgastrektomien bei Magenstumpfkarzinomen erfolgte nur unter dem Kriterium, dass eine benigne Indikation zur primären Magenresektion vorlag.

Die 672 im Rahmen der Studie (2002 sowie 2007-2013) erfassten GIST-Tumoren sollen in dieser Arbeit besondere Beachtung und Analyse erfahren.

Ausgeschlossen von der Studie waren Rezidivkarzinome und Malignitäten anderer Genese (z.B. MALT).

Immer wieder werden die gültigen Klassifikationssysteme überarbeitet und an neue Erkenntnisse angepasst: „To ensure that revisions are evidence-based, the UICC implemented a process for continuous improvement of the TNM classification that included a formalized system for submitting proposals for revisions directly to the UICC and an annual review of the scientific literature on staging that assessed, criticized or made suggestions for changes“ [61]. Da sich der o.g. Zeitraum auf den Gültigkeitsbereich der TNM- und UICC-Stadieneinteilung (2002) beschränkt und für Gastrointestinale Stromatumoren keine Umklassifizierung stattfindet, ist die Vergleichbarkeit zu histopathologischen Kriterien mit anderen Publikationen gegeben.

Das Studienkonzept wurde nach den gängigen Anforderungen der zuständigen Ethikkommission der Otto-von-Guericke Universität Magdeburg vorgelegt. Es handelte sich dabei um eine reine Beobachtungsstudie mit entsprechender Einwilligung jedes einzelnen Teilnehmers, welche nicht in den klinischen Ablauf eingreift oder Einfluss auf die Behandlungsstrategie hatte. Daher wurde kein Votum der Ethikkommission erforderlich. Die Wahrung der Anonymität und die Bindung an die ärztliche Schweigepflicht hatten entsprechend des Berufsethos höchste Priorität.

Die Einverständniserklärungen der Patienten konnten zu jedem Zeitpunkt, ohne Angabe von Gründen, widerrufen werden. Ausgeschlossen waren Patienten mit einem Erkrankungsbild, welches im Studienplan als Ausschlusskriterium beschrieben wurde. Die Teilnahme von Kliniken unterlag keiner Einschränkung (keine Fallzahlbindung, keine Einschränkungen hinsichtlich des Versorgungsprofils), beinhaltete bei Teilnahme jedoch eine Verpflichtung zur Dokumentation jeglicher auftretender Magenkarzinomfälle, was durch das AN- Institut auch kontrolliert wurde. Insgesamt beteiligten sich deutschlandweit 151 Kliniken an der Studie.

Der standardisierte Fragebogen: Qualitätssicherungserfassung „Magenkarzinom, Kardiakarzinom, Gastrointestinale Stromatumoren (Primärtumor)“ (siehe Anlagen 1& 2), beinhaltet verschiedene Themenkomplexe sowie Vordrucke zur Vorbereitung von Follow-Up Abfragen sowie gesonderte Fragen zur adjuvanten oder palliativen Therapie. Die Gliederung in 61 Themenkomplexe beinhaltet unter anderem Angaben zur Demografie, präoperativen Befunden und Maßnahmen, Operationsverfahren, zum postoperativem Verlauf, zur Abgangsart sowie pathologischen Befunden. Durch die Erfassung von insgesamt 240 Parametern und die hohe Gesamtfallzahl (5.481 + 672 GIST-Fälle) konnte eines der umfangreichsten Gesamtbilder der Erkrankung geschaffen werden.

Zunächst erfolgt die vergleichende Betrachtung der GIST-Daten aus 2002 (EGGCS-Studie: East German Gastric Cancer Study mit 1.199 Patienten und 55 GIST-Fällen) mit den Daten aus 2007-2013, damit verbunden die Suche nach signifikanten Unterschieden, Entwicklungen und Gemeinsamkeiten von Epidemiologie, Tumorgenese, Operationsverfahren, Outcome sowie Überlebenszeit.

Weiterhin findet die Analyse des o.g. Zusatzfragebogens hinsichtlich GIST-spezifischer Symptome, Ausprägungen, Therapieeinleitungen, Nachsorge sowie immunhistologischer Befunde statt. Auch die Risikostratifizierung soll thematisiert werden.

Abschließend gilt es einen Vergleich zwischen den Empfehlungen der ESMO-Guidelines, kontrollierten klinischen Studien und der Realisierung dieser im klinischen Alltag anzustellen, um Erfolge und Defizite aufzudecken. Hierzu wurden die Daten vor Veröffentlichung der Guidelines im Jahre 2009 mit den nachfolgenden Jahren gegenübergestellt.

Trotz sorgfältiger Konzeption des Fragebogens zur deutschen Magenstudie konnte dieser nicht allen Anforderungen in Bezug auf GIST gerecht werden. Daher wurde (wie bereits oben erwähnt) ein zusätzlicher Fragebogen erstellt, welcher die spezifischen Charakteristika von Gastrointestinalen Tumoren erfragt, aber auch die allgemeine Versorgungssituation in Deutschland sowie detailliertere Angaben zur Histopathologie berücksichtigt (siehe Anlage 3). Hierzu wurden die Daten von 431 Patienten aus den Jahren 2007-2013 entsprechend ausgewertet und unterstützen den Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit maßgeblich.

Zur Auswertung und Analyse dienen der vorgelegten Arbeit die nachfolgend genannten Studien:

- EGGCS' 02: East German Gastric Cancer Study (regional); Durchführung: AN-Institut
- QCGC 2007-2013: Multizentrische, prospektive Qualitätssicherungsstudie zum Magenkarzinom (flächendeckend); Durchführung: AN-Institut
- „Untersuchung zur Versorgungssituation von Patienten mit gastralem GIST, die nicht im Rahmen klinischer Studien behandelt werden“ auf Basis der QCGC-Studie (flächendeckend); Durchführung: AN-Institut

Letztere stellt eine Erweiterung der QCGC-Studie dar und geht auf die spezifischen Charakteristika Gastrointestinaler Tumoren, die pathologischen Merkmale sowie die Versorgungssituation von Patienten ein. Diese wurden in dem allgemeinen Fragebogen nur unzureichend erfasst.

Im Rahmen der Ostdeutschen Magenkarzinomstudie (Beschränkung auf die Neuen Bundesländer) wurden im o.g. Zeitraum 1199 Magentumoren aus 80 Kliniken erfasst. Auch hierbei handelt es sich um eine multizentrische Beobachtungsstudie mit prospektiven Analysen. Eine Einschränkung durch Fallzahlen oder Versorgungsprofile erfolgte nicht für die teilnehmenden Kliniken.

In der Zusammenschau der zwei Studien soll diese Arbeit eine umfangreiche Darstellung der derzeitigen Versorgungslage bieten.

2.2 Statistik

Mittels standardisiertem Dokumentationsbogen wurden die Daten in den o.g. Studien prospektiv erfasst und anonymisiert in einer studienspezifischen ACCESS-Datenbank des AN-Institutes erfasst.

Vor dessen Eingabe erfolgte eine kritische Überprüfung auf Vollständigkeit und Fehlerbereinigung bei Nichterfüllung hinterlegter Kriterien. Je nach Erfordernis fand dazu eine Kontaktaufnahme mit der jeweiligen zuständigen Klinik statt, um Unklarheiten zu beseitigen und vollständige Dateneingaben realisieren zu können. Weitere mathematisch-statistische Plausibilitätskontrollen nach Abschluss der Dateneingabe erhöhen die Vollständigkeit zusätzlich und werden routinemäßig vor Schließung der Datenbank durchgeführt.

Durch die StatConsult Gesellschaft für klinische und Versorgungsforschung mbH erfolgte die primäre univariate Datenanalyse. Weitere detailliertere, univariate Untersuchungen sowie multivariate Analysen erfolgen durch das AN-Institut, welches zu diesem Zwecke die Analyse-Software der Firma SPSS Inc. (Versionen 14.0, 20.0, 21.0) anwandte.

Hinsichtlich ihres Mittelwertes, ihrer Standardabweichung, des Medians, des Minimums und Maximums konnten die metrischen Variablen entsprechend ausgewertet werden. Kategorisierte Variablen wurden demgemäß nach absoluten und relativen Häufigkeiten ausgewertet.

Untersuchungen nach Zusammenhängen kategorisierter Daten erfolgen mittels SPSS-Programm durch den Chi-Quadrat-Test in der Form von Kreuztabellen. Diese bivariate Analyse soll die Bedeutsamkeit von Zusammenhängen zwischen Variablen aufzeigen und der Frage nachgehen, ob sich „[...] die beobachteten Häufigkeiten signifikant von den erwarteten Häufigkeiten unterscheiden“ [62]. Mittels Chi-Quadrat-Test wird „[...] die Unabhängigkeit der beiden Variablen der Kreuztabelle und damit indirekt [der] Zusammenhang der beiden Merkmale [überprüft]“ [ebenda].

Für gruppierte Daten fand der ANOVA-Test (engl. analysis of variance – Varianztest) Anwendung. Dieser vergleicht mehr als zwei unabhängige Stichproben auf ihren Zusammenhang hin. Nun erfolgt die Auswertung nach einem normierten p-Wert, welcher offenbart, ob ein bedeutsamer Unterschied zwischen den Mittelwerten vorliegt oder der Unterschied allein auf einem Zufall beruht. Dieser Wert bewegt sich zwischen 0 und 1. Je kleiner der Wert, desto bedeutsamer ist demnach der Unterschied zwischen den Variablen. Die Berechnung des Signifikanzniveaus erfolgt in definierten Grenzen im Bereich von 5%, 1% oder 0,1%. In dieser Arbeit wurden Werte auf dem 5%-Niveau anerkannt ($p \leq 0,05$ – statistischer Unterschied liegt vor).

Die logistische Regression beschreibt in der Analyse die Eintrittswahrscheinlichkeit bestimmter Ereignisse in der Abhängigkeit des Vorhandenseins verschiedener Einflussgrößen. Ist das Vorhandensein eines Zusammenhangs belegt, beschreibt die Odds Ratio dessen Stärke. Als Effektmaß (Wert >1 : erhöhtes Erkrankungsrisiko) gibt dieser an, inwiefern die Wahrscheinlichkeit zu erkranken ist, wenn sich die untersuchte Person in einer Risikogruppe befindet, im Vergleich zur Erkrankung an selbiger Krankheit in einer Gruppe, die diesen Risikofaktor nicht aufweist.

Das Überleben wurde nach allgemeinem Standard mit Hilfe von Kaplan-Meier-Kurven und Ereigniszeitanalyse erstellt. Der Vergleich erfolgte dazu mit Hilfe des Log-Rank-Test (Mantel-Cox). Unterschiede wurden auch hier anhand des oben beschriebenen p-Wertes auf 5%-Niveau gedeutet und als statistisch signifikant gewertet.

Die kritische Hinterfragung der nachfolgend dargestellten Ergebnisse auf ihren Wahrheitsgehalt, ihre praktische Relevanz und auf mögliche kausale Zusammenhänge hin, ist dabei unerlässlich.

3 Ergebnisse

3.1 Die Patienten

3.1.1 Die Studienpopulation allgemein

In der Magenstudie 2002 wurden insgesamt 1.199 Patienten aus 29 Kliniken erfasst. Darunter befanden sich 55 GIST Patienten. In den Jahren 2007-2013 nahmen 151 Kliniken an der Magenstudie teil und dokumentierten 6.150 (u.a. 5.481 Magenkarzinome, 617 GIST's) Patientenfälle. Der Zusatzfragebogen zu GIST Patienten (siehe Anlage 3) wurde für 431 Patienten ausgefüllt und analysiert.

Tab. 5: Fallzahlen

	Patienten Gesamt	GIST Patienten	Kliniken
Magenstudie			
01.01.2007-31.12.2013	5.481	617	151
01.01.2002-31.12.2002	1.199	55	29
Zusatzfragebogen GIST			
01.01.2007-31.12.2013	431	69% (der GIST Patienten)	

Zur Geschlechterverteilung der Studie von 2002 lässt sich feststellen, dass ein leichtes Übergewicht männlicher erfasster Patienten in der Magenstudie vorliegt (Verhältnis Männer: Frauen= 1,56:1), für den Zeitraum von 2007-2013 zeigt sich unter den gefilterten GIST Patienten jedoch ein leichtes Übergewicht bei den Frauen (Verhältnis Männer:Frauen= 0,93:1)

Tab. 6: Geschlechterverteilung

Geschlecht: 2007-2013	Gist 2002 (55)	Gist 07-13 (617)
Männer	60,0%	48,2%
Frauen	40,0%	51,8%
Geschlechtsverhältnis (m:w)	1,5:1	0,93:1

Das durchschnittliche Alter von GIST Patienten bewegte sich stets oberhalb des 60. Lebensjahres. Abgesehen von der Studienpopulation der GIST Patienten aus der Studie 2002 waren die Frauen im Durchschnitt stets höheren Alters gegenüber den Männern.

Tab. 7: Altersverteilung zum OP-Zeitpunkt im Vergleich

2007-2013	Mittelwert	SD	Min.	Unteres Quartil	Median	Oberes Quartil	Max.
Magenstudie allg.							
Männer	68,1	11,7	19	60	70	77	100
Frauen	70,3	12,3	26	63	72	79	99
davon Gist 2002							
Männer	62,2	11,6	39	56	65	70	79
Frauen	61,6	15,1	22	55	65	74	79
davon Gist 2007-13							
Männer	66,1	10,6	20	61	69	75	89
Frauen	69,4	11,8	22	62	72	78	95

Ein allgemeiner Vergleich zeigt, dass GIST-Patienten in beiden Untersuchungszeiträumen überwiegend unter ASA II (47,3% vs. 52,4%) und ASA III (36,4% vs. 36,9%) klassifiziert werden konnten. Eine ASA IV Klassifikation stellte eher die Ausnahme dar (1,8% vs. 2%).

Tab. 8: ASA-Verteilung

ASA- Verteilung	Gist 2002		Gist 2007-13	
	N	%	N	%
ASA I	8	14,5	53	8,8
ASA II	26	47,3	317	52,4
ASA III	20	36,4	223	36,9
ASA IV	1	1,8	12	2

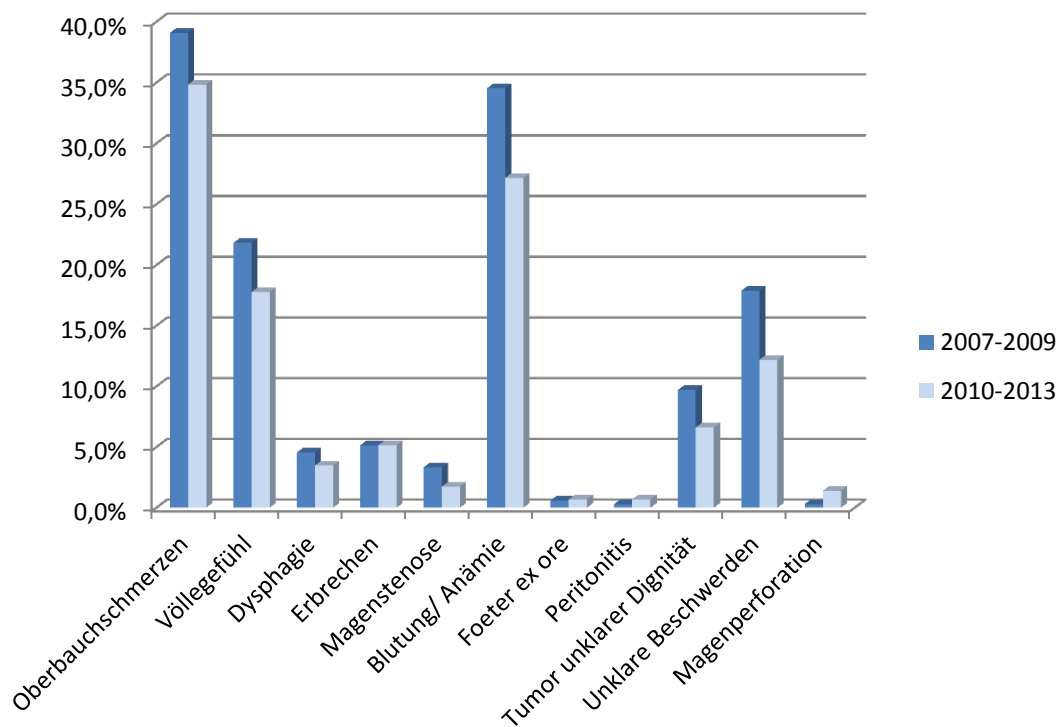
*Erläuterung zur ASA – Klassifikation siehe Anlage 6

3.1.2 Symptome & Befunde bei der Aufnahme

Die Summe der Symptome zeigt sich relativ „unspezifisch“. Daher ist keine Schlussfolgerung von einem bestimmten Beschwerdebild auf die Diagnose „GIST“ möglich. Angaben zu Symptomen und Befunden zeigen, dass Patienten vor allem Beschwerden in Form von Oberbauchschmerzen (37,1%) sowie Blutungen (mit begleitender Anämie) äußerten (31,1%). Auch ein zunehmendes Völlegefühl beeinflusste das Wohlbefinden der dokumentierten Patienten maßgeblich (19,9%). Weiterhin gaben Patienten in nicht unerheblichem Maße unklare Beschwerden an, ohne diese genauer definieren zu können (15,2%). Auch bereits festgestellte Raumforderungen unklarer Dignität werden häufig benannt (8,3%). Die benannten Symptome Erbrechen, Dysphagie, Magenstenose, Magenperforation, Foeter ex ore und Peritonitis spielen in der Symptomatik (in absteigender Reihenfolge) eine eher untergeordnete Rolle im untersuchten Patientengut. Insgesamt zeigte sich im Verlauf der untersuchten Jahresgruppen (2007-2009 vs. 2010-2013) kein statistisch signifikanter Unterschied in der Symptomdarstellung, weshalb sich die hier benannten prozentualen Angaben auf die Gesamtwerte der Jahre 2007-2013 beziehen.

Tab. 9: Symptome & Befunde bei der Aufnahme (N=617)

	2007-2009		2010-2013		Gesamt		Signifikanz	Ja/Nein
	n	%	n	%	n	%		
Oberbauchschmerzen	129	39,1	100	34,8	229	37,1	0,279	Nein
Völlegefühl	72	21,8	51	17,8	123	19,9	0,226	Nein
Dysphagie	15	4,5	10	3,5	25	4,1	0,545	Nein
Erbrechen	17	5,2	15	5,2	32	5,2	1,000	Nein
Magenstenose	11	3,3	5	1,7	16	2,6	0,310	Nein
Blutung/ Anämie	114	34,5	78	27,2	192	31,1	0,055	Nein
Foeter ex ore	2	0,6	2	0,7	4	0,6	1,000	Nein
Peritonitis	1	0,3	2	0,7	3	0,5	0,600	Nein
Tumor unklarer Dignität	32	9,7	19	6,6	51	8,3	0,188	Nein
Unklare Beschwerden	59	17,9	35	12,2	94	15,2	0,056	Nein
Magenperforation	1	0,3	4	1,4	5	0,8	0,189	Nein

**Abb. 11:** Symptome & Befunde bei der Aufnahme, prozentuale Verteilung

3.1.3 Präoperative Diagnostik

Die stattgefundene präoperative Diagnostik zeigt, dass insgesamt eher restriktiv vorgegangen wird. So spielt die Gastroskopie (89,9%) neben der Computertomografie (77,9%), der Sonografie des Abdomens (73,9%) und dem Röntgen des Thorax (67,0%) die herausragende Rolle. Seltener eingesetzt sind in der Diagnostik des GIST: die Bestimmung von Tumormarkern (39,3%), Durchführung eines MRT (6,6%), Röntgenkontrastuntersuchungen des Magens (4,8%) sowie die Skelettszintigrafie (0,7%). Die häufige routinemäßige Bestimmung von Tumormarkern (CEA/CA19-9) kann zur Diagnostik des GIST nicht in rechtfertigender Weise beitragen. Es wird deutlich, dass insgesamt relativ wenige invasive diagnostische Maßnahmen durchgeführt werden. Einzig im Bereich der Röntgenkontrastuntersuchungen des Magens zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den untersuchten Jahren. So ist hier eine deutliche dieser diagnostischen Maßnahme zu verzeichnen (2007-2009: 7,3% fallend auf 4,8% in den Jahren 2010-2013).

Tab. 10: Präoperative Diagnostik N=606

	2007-2009		2010-2013		Gesamt		Signifikanz	
	n	%	n	%	n	%		
Gastroskopie	301	91,2	244	88,4	545	89,9	0,279	Nein
Sono Abdomen	245	74,2	203	73,6	448	73,9	0,853	Nein
Röntgen Thorax	229	69,4	177	64,1	406	67,0	0,193	Nein
MRT	17	5,2	23	8,3	40	6,6	0,139	Nein
CT	261	79,1	211	76,4	472	77,9	0,492	Nein
Magenröntgen	24	7,3	5	1,8	29	4,8	0,002	Ja
Tumormarker	141	42,7	97	35,1	238	39,3	0,066	Nein
Skelettszintigrafie	3	0,9	1	0,4%	4	0,7	0,630	Nein

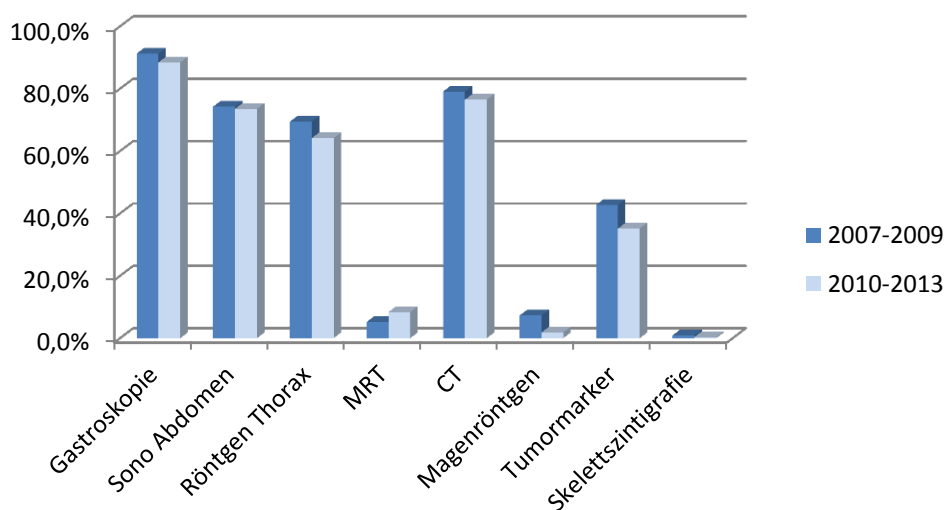


Abb. 12: Präoperative Diagnostik, prozentualer Anteil

3.1.4 Histologische Tumordiagnose Präoperativ

Die unten aufgeführten Daten zeigen, dass nahezu 60% der Raumforderungen präoperativ histologisch gesichert wurden. In 40,1% der Fälle erfolgte keine präoperative histologische Sicherung. Daher ist abzulesen, dass rund 60% der operierten GIST auch vorher als solche diagnostiziert wurden. Signifikante Unterschiede bezüglich der untersuchten Zeiträume ließen sich nicht nachweisen.

Tab. 11: Histologische Tumordiagnose Präoperativ

Histologie präoperativ	2007-2009		2010-2013		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
fehlt	138	41,8	106	38,4	244	40,1
vorhanden	192	58,2	170	61,6	362	59,9
<u>davon:</u>						
GIST	191	57,9	169	61,2	360	59,5
schwere Dysplasie	1	0,5	1	0,5	2	0,4

3.1.5 Tumorlokalisierung

In der Lokalisation gastraler GIST-Tumoren zeigte sich in den untersuchten Zeiträumen kein signifikanter Unterschied. Daher wird an dieser Stelle nur auf die Gesamtdaten eingegangen (siehe Abb 13). Der überwiegende Teil der Tumoren befand sich im Bereich des Korpus (45,5%), gefolgt von der großen Kurvatur (22,9%), der Hinterwand (21,6%), dem Antrum/Pylorus (19,6%), der Vorderwand (19,3%), der kleinen Kurvatur (17,7%) sowie eines Auftretens im Bereich des Magen-Fundus (15,4%). Selten zeigten sich GIST-Tumoren hingegen im Bereich des Kardioösophagealen Übergangs mit nur 3,9%.

Tabelle 12: Tumorlokalisierung N=617

	Kardio- ösophagealer Übergang	Fundus	Korpus	Antrum/ Pylorus	Vorder- wand	Hinter- wand	Kleine Kurvatur	Große Kurvatur
2007-2009	4,8%	16,7%	47,6%	22,4%	20,3%	21,8%	18,8%	25,2%
2010-2013	2,8%	13,9%	43,2%	16,4%	18,1%	21,3%	16,4%	20,2%
Gesamt	3,9%	15,4%	45,5%	19,6%	19,3%	21,6%	17,7%	22,9%

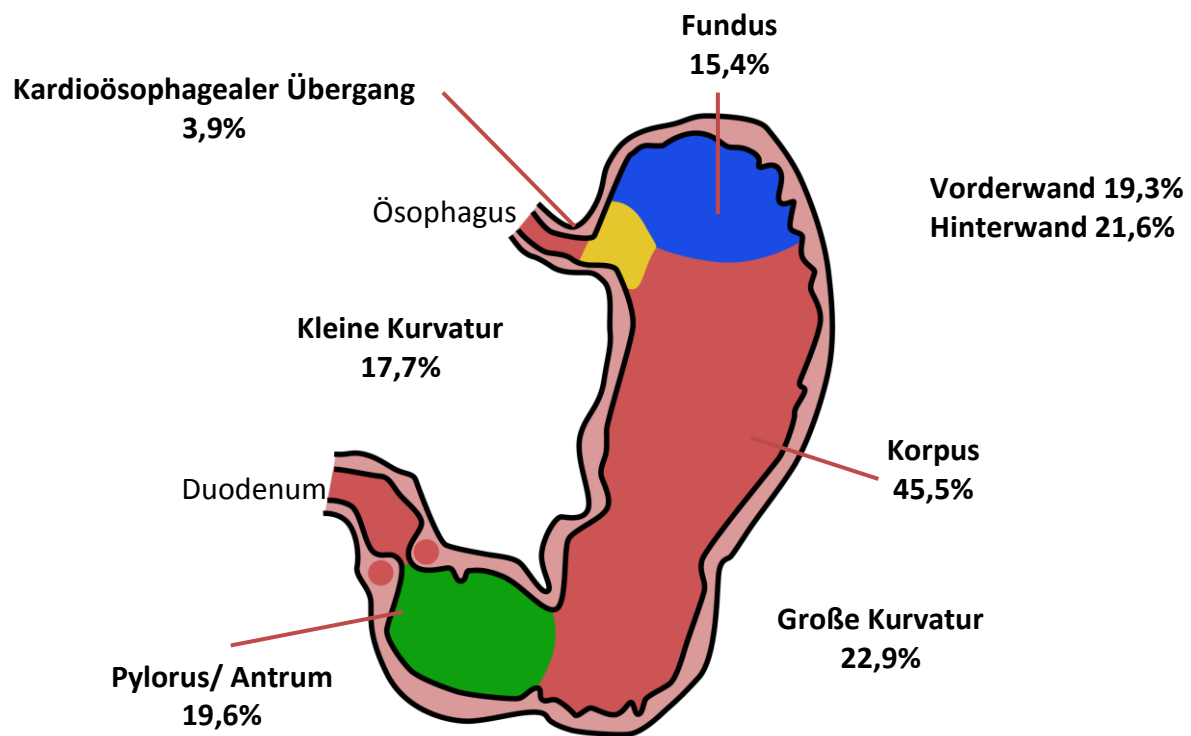


Abb. 13: Tumorkonlokalisierung, prozentualer Anteil (Grafik: © 2018 by Lukas Isphording)

3.1.6 Metastasen

Auswertungen hinsichtlich des Auftretens und Verteilungsmusters von GIST-assoziierten Metastasen zeigen, dass diese insgesamt eine deutliche Ausnahme darstellen (keine signifikanten Unterschiede zwischen den Untersuchungszeiträumen). So ließen sich bei 95,7% der untersuchten Patienten keine Metastasen nachweisen. Beim seltenen Auftreten dieser (4,3%) zeigten sich diese überwiegend in Form von Lebermetastasen (2,8%), gefolgt von einer peritonealen Ausbreitung (0,8%) sowie ein Metastasennachweis im Bereich von Lunge (0,3%), Skelett (0,2%) und nicht-regionären Lymphknoten (0,2%). Ovar-, Haut- und Hirnmetastasen zeigten sich in dem untersuchten Patientengut überhaupt nicht. (Tabelle 13, Grafische Darstellung siehe Anlage 5)

Tab. 13: Metastasen N=617

	2007-2009		2010-2013		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
keine Metastasen	316	95,8	275	95,8	591	95,7
Metastasen	14	4,2	12	4,2	26	4,3
davon:						
Leber	11	3,3	6	2,2	17	2,8
Lunge	0	0	2	0,7	2	0,3
Peritonealkarzinose	2	0,6	3	1	5	0,8
Skelett	1	0,3	0	0	1	0,2
nicht regionale Lymphknoten	0	0	1	0,3	1	0,2
Ovar, Hautweichteile, Gehirn	0	0	0	0	0	0

3.1.7 ASA- Klassifikation

Entsprechend der Anzahl und Schwere von Begleiterkrankungen können auch GIST-Patienten dem ASA-Klassifizierungssystem der American Society of Anaesthesiology zugeordnet und somit die postoperative Sterblichkeitswahrscheinlichkeit abgeschätzt werden. Es zeigt sich, dass sich GIST-Patienten überwiegend (52,4%) der Gruppe ASA-2 zuordnen lassen. Diese beschreibt ein Patientengut mit leichten Allgemeinerkrankungen. Die nächst größere Gruppe stellt die Gruppe ASA-3 dar (36,9%) und umfasst Patienten mit schwerer Allgemeinerkrankung und Leistungsminderung. Patienten mit einem deutlich besseren Allgemeinbefinden ASA 1: 8,8% (normaler, gesunder Patient) oder schlechteren Risikoprofil ASA 4: 2,0% (Patient mit inaktivierender Allgemeinerkrankung, ständige Lebensbedrohung) stellen hier die Ausnahme dar. Da sich aus dem Vergleich der Untergruppen keine signifikanten Unterschiede ergaben, wurde hier auf die Gesamtauswertung eingegangen. Eine ausführliche Darstellung des ASA-Klassifikationssystems (Definition) ist dem Anlage 6 zu entnehmen.

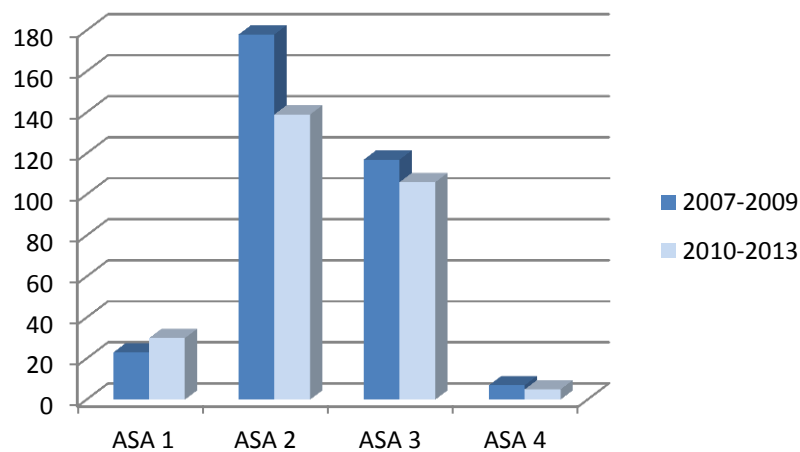


Abb. 14: ASA Klassifikation der Untersuchungsgruppen, Absolutzahlen

3.1.8 Risikofaktoren

Die benannten Risikofaktoren sind in Tab. 14 (sowie grafisch in Anlage 7) aufgeführt. Hierbei handelt es sich um Mehrfachnennungen. Weiterhin sind hier einige benannte Punkte unter „Sonstige“ aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht detailliert aufgeführt. Ein Großteil der untersuchten Patienten weist Risikofaktoren auf (78,9%). Diese zeigen sich zu einem überwiegenden Anteil im Bereich kardiovaskulärer (66,3%) und pulmonaler (17,8%) Vorerkrankungen. Aber auch Adipositas (13,1%) sowie Diabetes mellitus (unter oraler antidiabetischer Medikation: 12,0%) stellen wesentliche Risikofaktoren in der untersuchten Population dar. Renale Vorerkrankungen (8,3%), ein insulinpflichtiger Diabetes mellitus (6,6%) sowie Nikotinabusus (7,6%) spielen eine deutlich geringere Rolle. Im Vergleich der untersuchten Zeiträume stellten sich nur für die Nennungen der Risiken `Adipositas` sowie `Varikosis` statistisch bedeutsame Unterschiede dar.

Tabelle 14: Risikofaktoren N=617

Risikofaktoren	2007-2009		2010-2013		Gesamt		Signifikanz	Ja/ Nein
	n	%	n	%	n	%		
Keine	65	19,7	65	22,6	130	21,1	0,375	Nein
Risikofaktoren vorhanden:								
Darunter:								
Kardiovaskulär	226	68,5	183	63,8	409	66,3	0,232	Nein
Pulmonal	58	17,6	52	18,1	110	17,8	0,916	Nein
Renal	24	7,3	27	9,4	51	8,3	0,380	Nein
Hepato-gen	10	3,0	7	2,4	17	2,8	0,807	Nein
Adipositas	52	15,8	29	10,1	81	13,1	0,042	Ja
Diabetes mit Insulinpflichtigkeit	23	7,0	18	6,3	41	6,6	0,749	Nein
Diabetes mit oraler Medikation	38	11,5	36	12,5	74	12,0	0,711	Nein
Nikotinabusus	24	7,3	23	8,0	47	7,6	0,762	Nein
Alkoholabusus	3	0,9	3	1,0	6	1,0	1,000	Nein
Varikosis	14	4,2	2	0,7	16	2,6	0,005	Ja

Letztendlich zeigen sich die untersuchten Gruppen sehr homogen. Die gewählte Aufschlüsselung nach Untersuchungszeiträumen dient der Darstellung einer genaueren Vergleichbarkeit der Gruppen hinsichtlich:

- der Charakteristik des „typischen“ GIST-Patienten,
- zur Darstellung möglicher Unterschiede im Bezug auf das Therapieverhalten vor und nach Einführung der ESMO-Guidelines, um deren Einfluss quantifizieren zu können.

In Zusammenschau der bereits angeführten Ergebnisse sieht der „typische GIST Patient“ unserer Studie (2007-2013) wie folgt aus:

- Durchschnittliches Alter während der OP: 67 Jahre für Männer, 70 Jahre für Frauen
- Geschlechterverhältnis (m/w): 0.93:1
- Häufigste Symptome : Oberbauchschmerzen, Blutung/ Anämie, Völlegefühl
- Präoperative GIST-Diagnose: 60% der Patienten
- Durchschnittliche Tumorgröße: 7,2 cm
- Häufigste Tumorlokalisation: Korpus, Große Krümmung, Hinterwand

Es lässt sich also feststellen, dass mögliche Unterschiede in den Therapieweisen durch die Einführung der Guidelines bedingt sind und nicht auf unterschiedliches Patientengut zurückzuführen sind. Die vorangegangenen Darstellungen belegen die Homogenität der Patientengruppen.

3.2 Die Therapie des GIST

3.2.1 Dringlichkeit der operativen Versorgung

Die Ergebnisse zur Dringlichkeit der durchgeführten Eingriffe zeigen in den Untersuchungsgruppen keine signifikanten Unterschiede. Es wird deutlich, dass 92,5% der Fälle elektiv erfolgten. Nur 7,3% der Eingriffe erfolgten notfallmäßig. Nur bei einem Patienten kam es zu keinem operativen Eingriff.

Tab. 15: Dringlichkeit der Operativen Versorgung N=617

	2007-2009		2010-2013		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
keine OP	0	0,0	1	0,3	1	0,2
elektiv	309	93,6	262	91,3	571	92,5
Notfall	21	6,4	24	8,4	45	7,3

3.2.2 Präoperativ chirurgisch-geplantes Vorgehen (kurativ/ palliativ)

Die hier angeführten Daten ergeben eine zu erwartende Mehrheit der operativen Eingriffe in kurativer Absicht (97,1% vs. 2,9%). Statistisch relevante Unterschiede zwischen den Untersuchungszeiträumen lassen sich dabei nicht feststellen.

Tab. 16: Präoperativ chirurgisch-geplantes Vorgehen (Intention der OP) N=611

	2007-2009		2010-2013		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
kurativ	319	97,6	274	96,5	593	97,1
palliativ	8	2,4	10	3,5	18	2,9

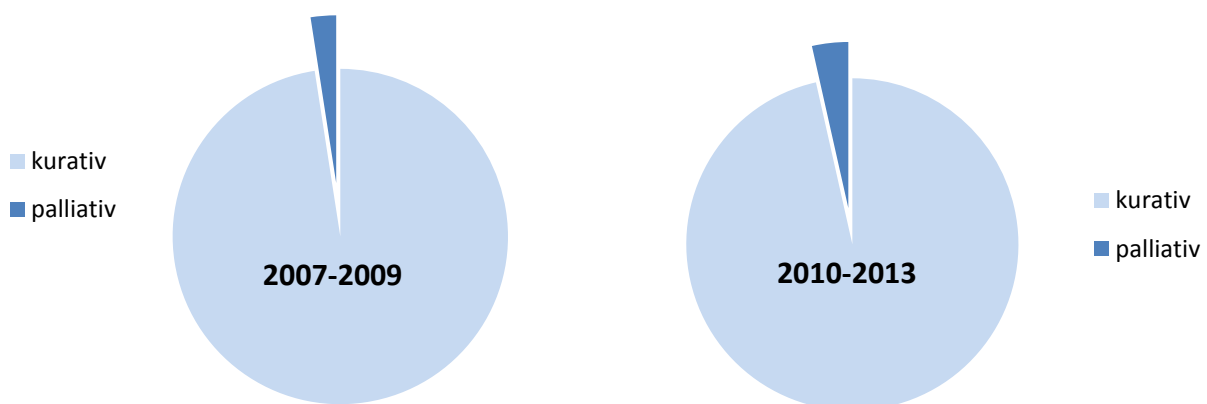


Abb. 15: Präoperativ chirurgisch-geplantes Vorgehen

3.2.3 Palliative Therapie (ohne Resektion)

Tabelle 17: Palliative Therapie

	2007-2009		2010-2013		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
Explorative Laparoskopie	1	0,3	1	0,3	2	0,3
Explorative Laparotomie	1	0,3	2	0,7	3	0,5
Jejunalsonde operativ	0	0,3	1	0,3	1	0,2
Gastrostomie	1	0,3	0	0,0	1	0,2
Gastrojejunostomie	1	0,3	1	0,3	2	0,3

Palliative sowie endoskopische Therapieverfahren (inklusive endoskopischer, nicht resezierender Verfahren) stehen einem operativ resezierenden Vorgehen gegenüber, stellen jedoch die absolute Minderheit dar. Der Stellenwert im Gesamtbild der Patientenbehandlung beträgt jeweils unter 1%. Die konventionelle, resezierende Chirurgie stellt sich, speziell in Hinsicht auf die Tumorentität des GIST, als dominierendes Verfahren dar und wird nachfolgend analysiert.

3.2.4 Operativer Zugang und Operationsverfahren

In der Auswahl der operativen Zugangswege hat sich in den Jahren 2007-2009 und 2010-2013 kein gravierender Unterschied gezeigt (n.s.). Führend ist nach wie vor die Laparotomie mit 68,3%, gefolgt von Laparoskopien (26,4%). Eine geringe Bedeutung haben endoskopische Verfahren mit nur 1%, inklusive endoskopischer Tumorreduktionen (bei nur einem Patienten). Auch die Konversion von laproskopischen auf offene Verfahren stellt die Ausnahme dar (4,3%).

Tabelle 18: Operativer Zugang (N=603) & Operationsverfahren (N=616)

	2007-2009		2010-2013		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
Laparotomie	219	67,2	193	69,7	412	68,3
Laparoskopie	88	27,0	71	25,6	159	26,4
Konversion laparoskopisch auf offen	16	4,9	10	3,6	26	4,3
Endoskopie/Endoskop. Tumorreduktion	4	1,2	3	1,1	7	1,2

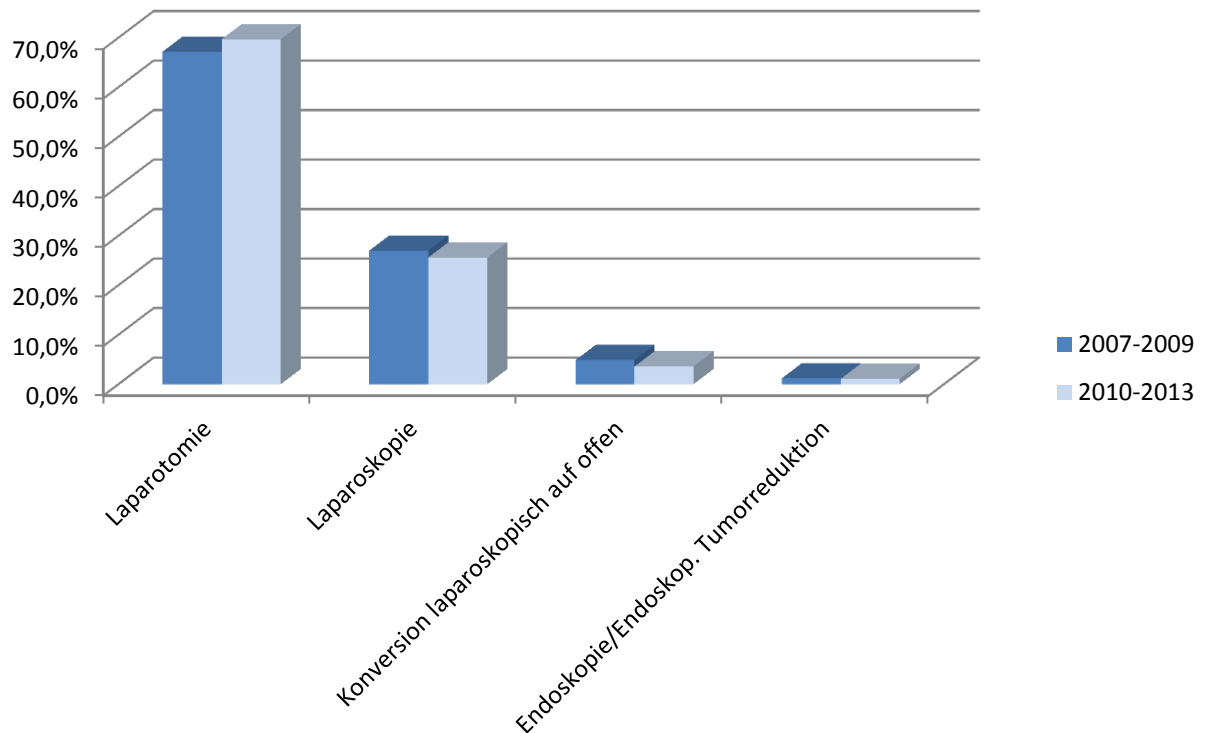


Abb. 16: Operativer Zugang und Operationsverfahren, prozentualer Anteil

3.2.4.1 Operativ resezierende Verfahren

Die lokale Vollwandresektion hat als resezierendes Verfahren in den untersuchten Zeiträumen an Bedeutung gewonnen. Hier zeigen sich statistisch bedeutsame Unterschiede in der Häufigkeit. Während 2007-2009 nur 50,9% der Patienten durch eine lokale Magenvollwandresektion versorgt wurden, waren es in den darauffolgenden Jahren (2010-2013) bereits 60,1% der Operierten. Weitere signifikante Unterschiede zeigen sich in der selten durchgeführten, aber radikaleren Operationstechnik nach Billroth II (8,5% vs. 3,5%), was auf ein zunehmend restriktives Verhalten in der Operation gastraler GIST schließen lässt. Auch totale Gastrektomien wurden nach Veröffentlichung der ESMO-Guidelines im Jahr 2009 seltener durchgeführt. Hier sank der prozentuale Anteil von 10% auf 4,5%.

In den übrigen Verfahren zeigt sich im Verlauf der untersuchten Jahresgruppen hingegen kein statistischer Unterschied. Zu den überwiegenden Verfahren gehört die kombinierte endoskopisch-laparoskopische Magenwandresektion mit 12,3%. Diese stellt eine Methode dar, bei der die zu resezierende Stelle intragastral endoskopisch aufgesucht und perigastral (in laparoskopischer Technik) von außen an der endoskopisch dargestellten Stelle reseziert wird.

Weitere Verfahren, wie die subtotale Gastrektomie (4,4%), die Operation nach Billroth I (3,1%), die Kardiaresektion (1,8%) sowie die transhiatal (0,6%) und transthorakal (0,2%) erweiterten Gastrektomien, spielen hingegen eine untergeordnete Rolle.

Tabelle 19: Operativ resezierende Verfahren

	2007-2009		2010-2013		Gesamt		Signifikanz		
	n	%	n	%	n	%			
Konventionelle Magen-vollwandresektion (Keilresektion)	168	50,9	172	60,1	340	55,2	0,023	Ja	
Kombinierte endoskopisch-laparoskopische Magenwandresektion Billroth I	43	13,0	33	11,5	76	12,3	0,624	Nein	
Billroth II	13	3,9	6	2,1	19	3,1	0,244	Nein	
Billroth II	28	8,5	10	3,5	38	6,2	0,011	Ja	
Kardiaresektion	9	2,7	2	0,7	11	1,8	0,070	Nein	
Subtotale Gastrektomie	17	5,2	10	3,5	27	4,4	0,333	Nein	
Totale Gastrektomie	33	10,0	13	4,5	46	7,5	0,013	Ja	
Kardiaresektion plus distaler Ösophagus	transhiatal	3	0,9	1	0,3	4	0,6	0,628	Nein
	transthorakal	1	0,3	0	0,0	1	0,2	1,000	Nein

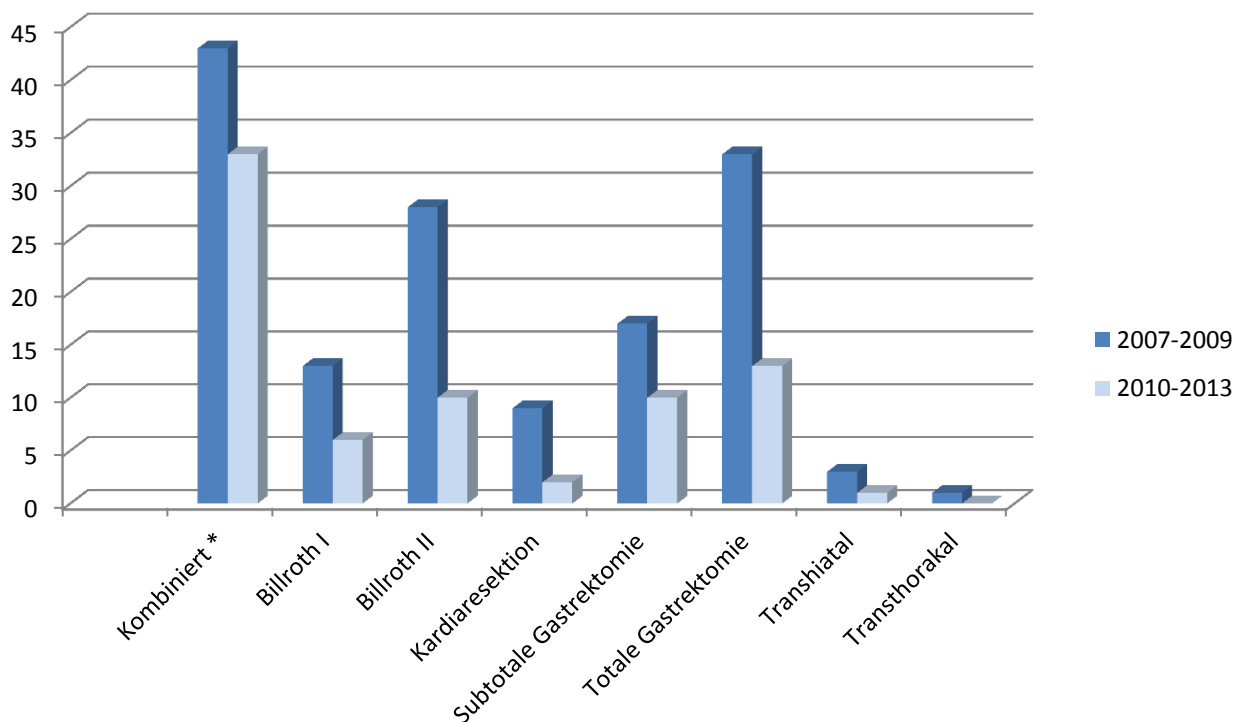


Abb. 17: Operativ resezierende Verfahren, Absolutzahlen (* kombiniert endoskopisch/ laparoskopisch)

3.2.4.2 Rekonstruktionen

Die angewandten rekonstruktiven Verfahren zeigen keine statistisch relevanten Ergebnisse in der Unterscheidung der Häufigkeit der Anwendung im Vergleich der untersuchten Jahre (n.s.). Einbezogen wurden hier folgende operative Verfahren, welche eine Rekonstruktion nach sich ziehen: Billroth I & II, Kardiaresektion, Subtotale Gastrektomie, totale Gastrektomie sowie Kardiaresektionen (plus Ösophagus). Hier ergaben sich für die Jahre 2007-2009 104 Rekonstruktionen und für den Zeitraum 2010-2013 42 Rekonstruktionen (Gesamt 146). Damit stellt die Rekonstruktion nach Y-Roux ohne Pouch mit 58,9% den Großteil der durchgeführten Maßnahmen dar. Andere Verfahren, wie die Omegaschlinge ohne Pouch (6,8%), Y-Roux mit Pouch (5,5%) sowie die Dünndarminterposition (0,7%) machen nur einen verschwindend geringen Anteil aus. Weitere, hier nicht näher aufgeführte Verfahren, wiesen einen zu geringen Anteil auf, sodass aus Übersichtsgründen auf deren detaillierte Darstellung verzichtet wurde.

Tab. 20: Rekonstruktion N=146

	2007-2009		2010-2013		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
Dünndarminterposition	1	1,0	0	0,0	1	0,7
Omegaschlinge ohne Pouch	9	8,6	1	2,4	10	6,8
Y-Roux ohne Pouch	60	57,7	26	61,9	86	58,9
Y-Roux mit Pouch	6	5,8	2	4,8	8	5,5
Sonstige	20	19,2	6	14,3	26	17,8
k.A. zur Rekonstruktion	8	7,7	7	16,6	15	10,3
Gesamt	104	100	42	100	146	100

3.2.4.3 Multiviszzerale Resektionen

Multiviszzerale Resektionen sind die Ausnahme. 87% des untersuchten Patientengutes konnten ohne weiterreichende operative Maßnahmen behandelt werden, da keine multiviszzerale Tumorausdehnung nachweisbar war. Für Fälle, in denen eine multiviszzerale Resektion erforderlich wurde, zeigt sich eine Ausdehnung auf die den Magen umgebenden Strukturen: Milz (4,9%), Kolon (3,6%), Leber (2,6%) und Pankreas linksseitig (2,4%). Zwischen den untersuchten Gruppen zeigte sich kein signifikanter Unterschied.

Tab. 21: Multiviszzerale Resektionen N=616

	2007-2009		2010-2013		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
keine	287	87,0	250	87,4	537	87,2
Zwerchfell	2	0,6	2	0,7	4	0,6
Leber	9	2,7	7	2,4	16	2,6
Pankreas links	6	1,8	9	3,1	15	2,4
Niere	0	0,0	2	0,7	2	0,3
Milz	16	4,8	14	4,9	30	4,9
Kolon	14	4,2	8	2,8	22	3,6
Dünndarm	2	0,6	1	0,3	3	0,5
Bauchwand	3	0,9	0	0,0	3	0,5
Whipple OP	2	0,6	0	0,0	2	0,3

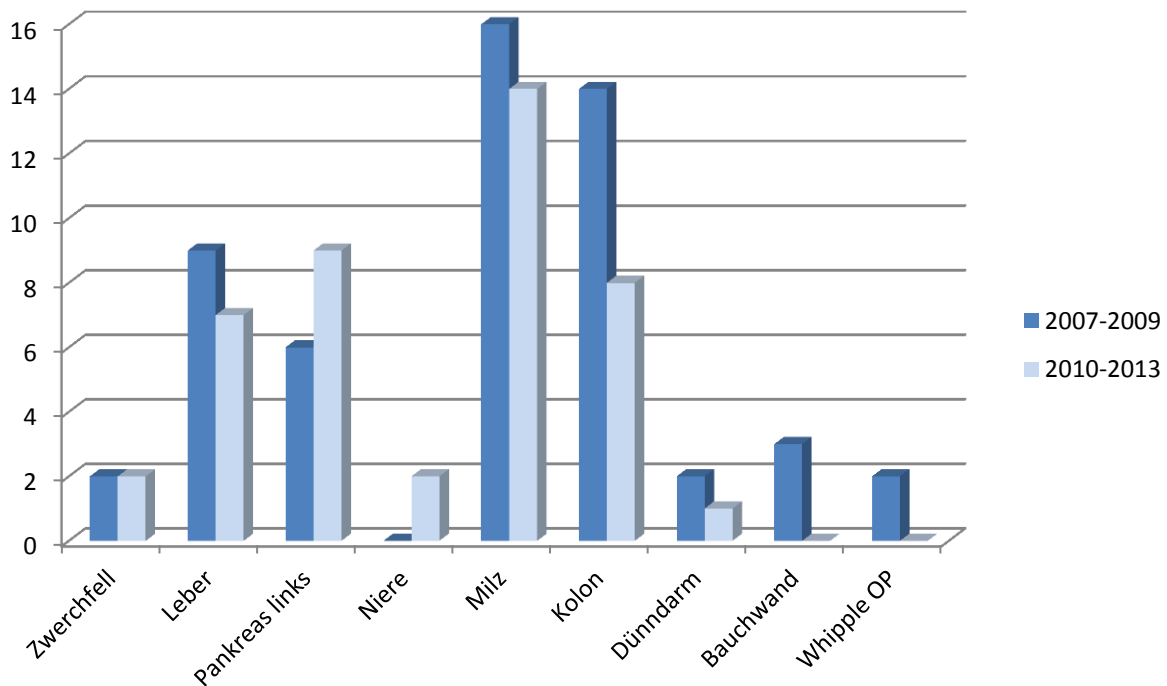


Abb. 18: Multiviszzerale Resektionen, Absolutzahlen

3.2.5 Intraoperative Komplikationen

In den meisten Fällen (95,5%) wurden keine intraoperativen Komplikationen dokumentiert. Sofern sich derartige einstellen, zeigten sich diese über den zeitlichen Verlauf hinweg in relativ konstantem Ausmaß. Am ehesten sind hier Milzverletzungen bei 2,3% der operativ versorgten Patienten zu benennen. Verletzungen von Nachbarorganen (Leber, Pankreas) sowie Gallengangsverletzungen traten nicht auf und sind deshalb nicht grafisch dargestellt. Zwischen den Untersuchungsgruppen bestanden keine signifikanten Unterschiede.

Tab. 22: Intraoperative Komplikationen N=616

	2007-2009		2010-2013		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
keine	316	95,8	272	95,1	588	95,5
Tumorperforation iatrogen	1	0,3	0	0,0	1	0,2
Blutungen	2	0,6	2	0,7	4	0,6
Milzverletzung	9	2,7	5	1,7	14	2,3
Darmverletzung	1	0,3	0	0,0	1	0,2

3.2.6 Klassifikation durch Chirurgen am OP-Ende

96,5% der operierten Patienten wurden durch den Chirurgen am OP-Ende als R0-Resektion eingestuft. Nur 3,5% hingegen mit R2. Im Vergleich der untersuchten Zeiträume ergibt sich kein statistisch bedeutsamer Unterschied für die genannten Variablen. Zu beachten gilt es, dass in den untersuchten Fällen teilweise keine Angaben oder Mehrfachnennungen gemacht wurden, was die unterschiedlichen Absolutzahlen erklärt (N=617 gegenüber N=606). Konnte der Tumor nicht vollständig reseziert werden, zeigten sich Überreste am ehesten in Form von Lebermetastasen (2,1% der R2-Resezierten) und Peritonealkarzinosen (1,6% der R2-Resezierten).

Tab. 23: Klassifikation durch Chirurgen am OP-Ende

	2007-2009		2010-2013		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
R0 (N=606)	315	96,6	270	96,4	585	96,5
R2 (N=606)	11	3,4	10	3,6	21	3,5
davon (N=617):						
Leber	10	3,0	3	1,0	13	2,1
Peritonealkarzinose	4	1,2	6	2,1	10	1,6
Nicht regionäre Lymphknoten	2	0,6	0	0,0	2	0,3

3.2.7 Schnellschnitte und Nachresektionen

Zum Item Schnellschnitt erfolgt/ nicht erfolgt wurden 481 Patienten untersucht. Dabei wurden jedoch nicht alle Angaben vollständig ausgefüllt. Daher ergibt sich für 149 (31%) Personen die Bestätigung eines intraoperativen Schnellschnitts und für 332 Personen (69,0%) eine Verneinung dessen. Bei positivem Schnellschnitt (R1) liegen Angaben von N=137 Personen vor, es wurden hierbei 3,6% Personen (5 Patienten) mit positiven Ergebnissen im Schnellschnitt angegeben. Eine sofortige Nachresektion hat in vier Fällen stattgefunden. Vielfach wurden unter diesem Punkt keine genaueren Angaben gemacht. Eine mehrfache Datenanalyse erbrachte die unten stehenden Ergebnisse.

Es zeigt sich, dass dem Schnellschnitt in der GIST-Diagnostik eine eher untergeordnete Rolle zugeschrieben werden kann. Dies liegt möglicherweise auch an der geringen intraoperativen Konsequenz eines positiven/ oder negativen Ergebnisses, auf die Ausdehnung der Resektion (keine reguläre Lymphadenektomie aufgrund der streuungsarmen Tumorgenese).

Tab. 24: Schnellschnitte und Nachresektionen (N=481)

	2007-2009		2010-2013		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
N=481						
Schnellschnitt erfolgt: <u>Nein</u>	176	67,2	156	71,5	332	69,0
Schnellschnitt erfolgt: <u>Ja</u>	86	32,8	63	28,8	149	31,0
N=137	N=82		N=55			
Schnellschnitt positiv R1 (N=82)	3	3,7	2	3,6	5	3,6
daraufhin Nachresektion:	3	100	1	50,0	4	80,0
k.A. zum Resektionsrand (N=12)	4		8		12	

3.2.8 Komplikationen allgemein

Die allgemeinen Komplikationen umfassen postoperative Schwierigkeiten, die das Allgemeinbefinden drastisch beeinflussen können. Hier ist eine signifikante Zunahme der Komplikationsrate in den untersuchten Jahresabschnitten zu verzeichnen. Während 2007-2009 der Anteil der Patienten ohne Komplikationen noch bei 88,5% lag, ist dieser in den Jahren 2010-2013 auf einen Wert von 82,9% gesunken. Unter den allgemeinen Komplikationen stellt die Pneumonie die häufigste (4,4%) dar, gefolgt von kardialen Komplikationen (3,2%), pulmonalen Folgen (Pleuraerguss/Atelektase zu 2,4%), Fieber (2,1%) sowie renalen Komplikationen, welche statistisch relevant angestiegen sind (von 0,3% auf 2,4% in den untersuchten Folgejahren). Weitere Komplikationen siehe Tabelle 25.

Tabelle 25: Komplikationen allgemein

	2007-2009		2010-2013		Gesamt		Signifikanz	
	n	%	n	%	n	%		
keine	292	88,5	237	82,9	529	85,9	0,049	Ja
Pneumonie	13	3,9	14	4,9	27	4,4	0,694	Nein
pulmonal (Pleuraerguss/Atelektase)	6	1,8	9	3,1	15	2,4	0,307	Nein
Fieber	8	2,4	5	1,7	13	2,1	0,590	Nein
HWI	6	1,8	9	3,1	15	2,4	0,307	Nein
renal	1	0,3	7	2,4	8	1,3	0,028	Ja
kardial	9	2,7	11	3,8	20	3,2	0,498	Nein
Thrombose	2	0,6	0	0,0	2	0,3	0,187	Nein
Lungenembolie	2	0,6	0	0,0	2	0,3	0,502	Nein
Multiorganversagen	3	0,9	3	1,0	6	1,0	1,000	Nein

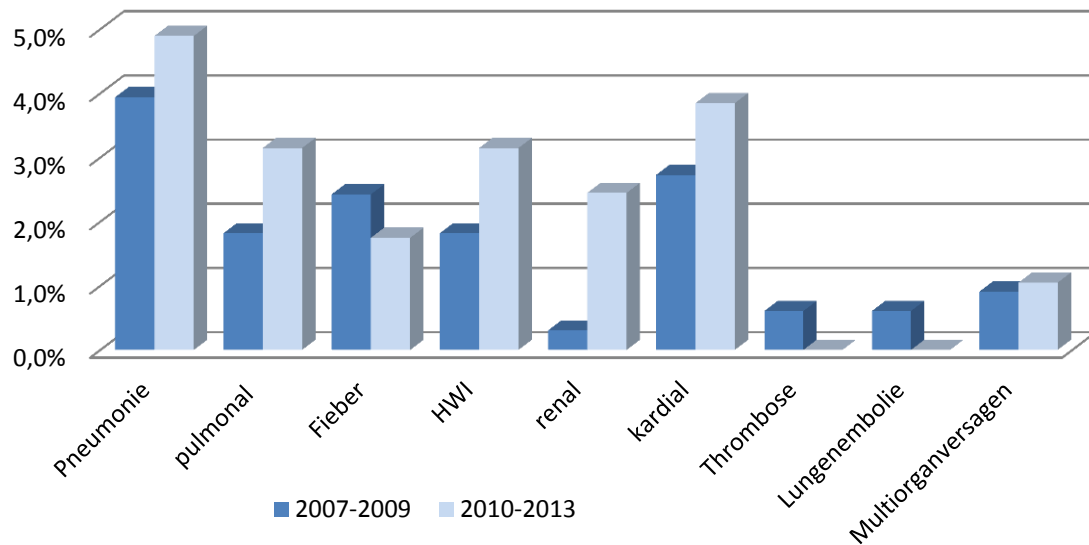


Abb. 19: Komplikationen allgemein, prozentualer Anteil

3.2.9 Komplikationen speziell

Spezielle operationsbezogene Komplikationen stellen eher die Ausnahme dar und treten in 89,3 % der Fälle nicht auf. In 4,7% (N=29) der Fälle musste Re-laparotomiert werden. Die genauen Ursachen dieser Re-Laparotomien sind im nächsten Punkt aufgeführt. Die übrigen Komplikationen unterschieden sich in den Vergleichsgruppen nicht signifikant und bewegen sich alle auf ähnlich niedrigem Niveau zwischen 0,3 und 1,0%. Einzig das Auftreten von Passagestörungen (nicht paralytischer Ileus) zeigt einen statistisch bedeutsamen Abfall (2,4% auf 0,3%).

Komplikationen, wie: Pleuraempyem, Mediastinitis, Mechanischer Ileus, Lymphfistel/ Lymphozele, Gallengangsleckage, Dumping Syndrom oder das Syndrom der zu- oder abführenden Schlinge traten über die untersuchten Zeiträume hinweg nicht auf.

Tab. 26: Komplikationen speziell N=616

	2007-2009		2010-2013		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
keine	292	88,5	258	90,2	550	89,3
Anzahl Relaparotomien	15	2,4	14	2,3	29	4,7
Relaparotomie bei Wundinfektion	11	3,3	7	2,4	18	2,9
aseptische Wundheilungsstörung	4	1,2	2	0,7	6	1,0
Platzbauch	3	0,9	2	0,7	5	0,8
OP-pflichtige Anastomoseninsuff.	2	0,6	2	0,7	4	0,6
Nicht-OP-pflichtige Anastomoseninsuff.	5	1,5	1	0,3	6	1,0
Duodenalstumpf-Insuff.	3	0,9	0	0,0	3	0,5

Intraabdominaler Abszess	3	0,9	3	1,0	6	1,0
Peritonitis diffusa	1	0,3	1	0,3	2	0,3
Sepsis	3	0,9	1	0,3	4	0,6
Paralytischer Ileus	3	0,9	3	1,0	6	1,0
andere Passagestörung	8	2,4	1	0,3	9	1,5
Pankreasfistel	2	0,6	4	1,4	6	1,0
Pankreatitis	1	0,3	2	0,7	3	0,5
Gallefistel	0	0,0	2	0,7	2	0,3
OP-pflichtige Nachblutungen	4	1,2	1	0,3	5	0,8

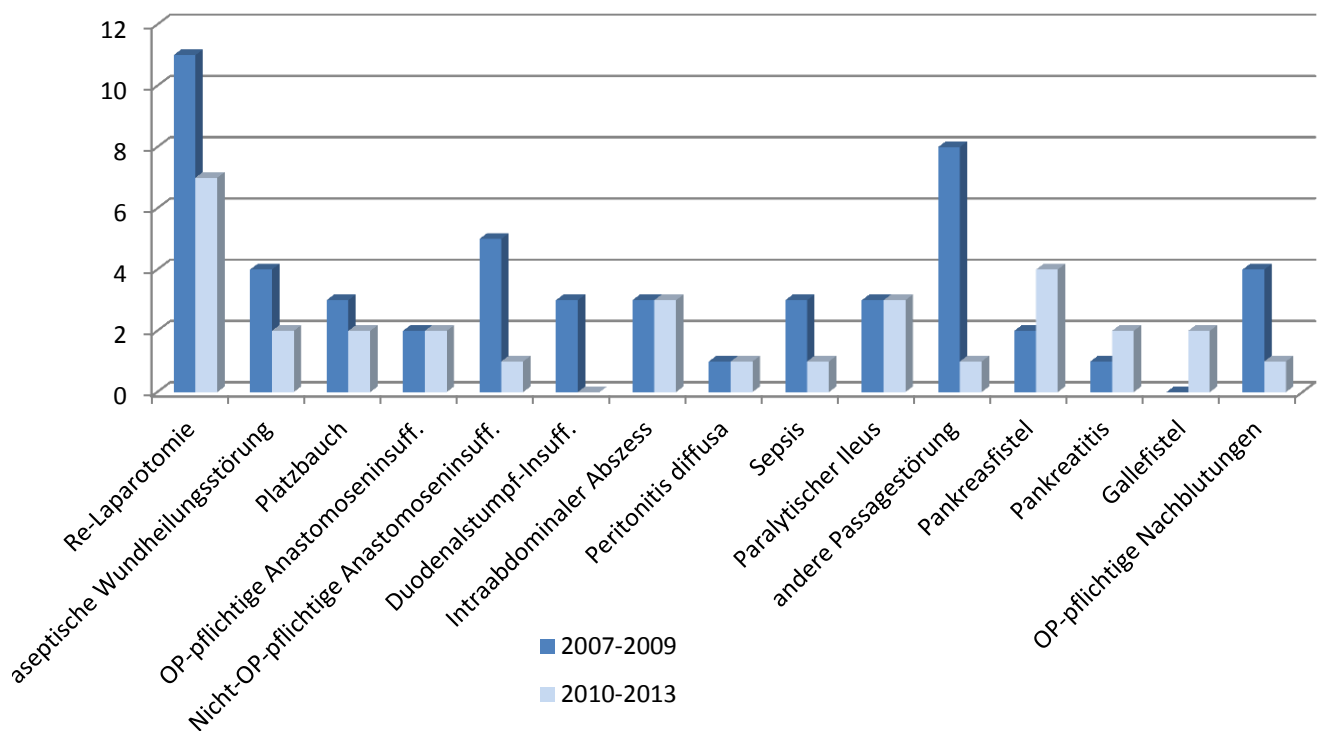


Abb. 20: Komplikationen speziell, Absolutzahlen

3.2.10 Ursachen der Relaparotomien

Die Summe der Ursachen einer Relaparotomie überschritten die Gesamtzahl derer durch Mehrfachnennungen. Eine detaillierte Auflistung der Ursachen eines erneuten Eingriffes sind in der nachfolgenden Grafik aufgeschlüsselt. Zu den häufigsten Gründen zählen hierbei: Wundinfektionen, Platzbauch, Anastomoseinsuffizienz, paralytischer Ileus sowie Nachblutungen.

Tab. 27: Ursachen der Relaparotomien (N=15) - Mehrfachnennungen

	2007-2009	2010-2013	Gesamt
	n	n	n
Re-Laparotomien Gesamt	15	14	29
Davon:			
Re-Laparotomie bei Wundinfektion	2	3	5
aseptische Wundheilungsstörung	0	0	0
Platzbauch	3	2	5
OP-pflichtige Anastomoseninsuff.	2	2	4
Nicht-OP-pflichtige Anastomoseninsuff.	0	0	0
Duodenalstumpf-Insuff.	2	0	2
Intraabdominaler Abszess	1	2	3
Peritonitis diffusa	1	1	2
Sepsis	1	1	2
Paralytischer Ileus	2	2	4
andere Passagestörung	1	1	2
Pankreasfistel	0	2	2
Pankreatitis	1	2	3
Gallefistel	0	2	2
OP-pflichtige Nachblutungen	4	1	5
Reparatortomie OHNE Komplikation	1	1	2
Summe	21	22	43

3.2.11 Letalität

Die Letalitätsrate unterscheidet sich in den untersuchten Zeiträumen nur unwesentlich. Der Anteil der GIST Patienten unter den Verstorbenen bewegte sich im Jahr 2002 bei 1,8%, in den Jahren 2007-2013 bei 1,6% am Gesamtanteil der Verstorbenen. Eine dezidierte Auseinandersetzung mit den Ursachen und Charakteristiken der verstorbenen Patienten findet in den weiteren Kapiteln der Arbeit statt.

Tab. 28: Letalität

	Gesamt	davon GIST
Magenstudie 2002	6,0%	1,8%
Magenstudie 2007-2013	6,4%	1,6%

3.2.12 Abgangsart

Die häufigste der beschriebenen Abgangsarten stellt die Entlassung in 96,1% der Fälle dar. Verlegungen erfolgten in 2,3% der untersuchten Fälle. Abgang durch Tod stellt die absolute Seltenheit dar (1,6%). Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Zeiträumen.

Tab. 29: Abgangsart N=615

	2007-2009		2010-2013		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
Entlassung	317	96,4	275	95,8	592	96,1
Verlegung	9	2,7	5	1,7	14	2,3
Tod	3	0,9	7	2,4	10	1,6

3.2.13 Charakterisierung der verstorbenen Patienten

Tab. 30: Charakterisierung der verstorbenen Patienten

Verstorbene	Geburtsjahr/ Alter zum OP Zeitpunkt	ASA Ein- teilung	Notfall vs. Elek- tiv OP	OP-Verfahren	Palliatives Vor- gehen Item P39: Tumorsektion
1	1939 (67)	3	Elektiv	Billroth II	R0
2	1928 (82)	3	Elektiv	Lokale Magenvollwandresektion	R0
3	1930 (78)	2	Elektiv	Totale Gastrektomie	R0
4	1939 (72)	1	Elektiv	Lokale Magenvollwandresektion	R0
5	1930 (79)	4	Notfall	Lokale Magenvollwandresektion	R0
6	1931 (80)	3	Elektiv	Kombiniert endoskopisch/ laparoskopische Magenwandresektion	R0
7	1931 (79)	3	Notfall	Billroth I	R0
8	1952 (60)	3	Elektiv	Gastrojejunostomie	OP ohne Tumorsektion
9	1921 (86)	3	Elektiv	Billroth I	R1/R2
10	1922 (89)	3	Elektiv	Sonstige: Magenteilresektion und Erweiterungsplastik	R0

Die zehn verstorbenen Patienten wurden unter bestimmten Gesichtspunkten weiter analysiert, um mögliche Gemeinsamkeiten, Unterschiede oder Ursachen des Versterbens darstellen zu können. Hier zeigt sich, dass die Betroffenen (abgesehen von einer Ausnahme *1952) im höheren Lebensalter verstarben (Geburtsjahrgänge 1922 bis 1939). Weiterhin wiesen 80% der Verstorbenen mit einer ASA

3 Klassifikation „schwere Allgemeinerkrankungen“ (70%) und einer ASA 4 Klassifikation „schwere Allgemeinerkrankung mit ständiger Lebensbedrohung“ (10%) und daher ein erhöhtes postoperatives Sterblichkeitsrisiko auf. Lediglich 20% der Patienten erreichten ASA 1 und ASA 2 Klassifikationen (2 Patienten). In 80% der Fälle fanden die chirurgischen Eingriffe im Rahmen von elektiven Operationen statt. Unter den untersuchten Fällen gab es nur zwei Not-Operationen. Die operativen Verfahren an sich zeigten keine einheitliche Herangehensweise. Ein Zusammenhang zum häufigeren Versterben von Patienten nach bestimmten Operationsverfahren ist daher nicht herzuleiten. Im Hinblick auf die Palliativität eines Falles konnten 80% der Tumoren R0 reseziert werden. Bei einem Patienten konnte – wahrscheinlich aufgrund eines fortgeschritteneren Tumorstadiums – keine Resektion erfolgen. Dies betrifft den jüngsten der Verstorbenen (*1952). In einem Fall konnte nur eine R1/R2 Resektion erreicht werden. Die Mehrheit der Verstorbenen wies somit ein hohes Lebensalter und weitere erhebliche Allgemeinerkrankungen auf. Hinsichtlich des Operationsverfahrens, der Elektivität oder Palliativität lassen sich eindeutige Zusammenhänge der Sterbefälle nicht darlegen.

3.3 Charakteristik GIST-Tumoren

3.1.1 Malignitätskriterien Gastrointestinale Stromatumoren

Die Einstufung von GIST-Tumoren nach histomorphologischen Malignitätsgraden zeigt im Laufe der untersuchten Zeiträume einen deutlich signifikanten Unterschied im Sinne einer eindeutigeren Zuordnung. In den Jahren 2007-2009 lag der Anteil von GIST-Tumoren, welche mit einem unsicheren malignen Potential beschrieben wurden, bei 33,3%. In den darauffolgenden Jahren lag er nur noch bei 21,3%. In den Kategorien „maligner GIST“ und „benigner GIST“ hingegen stiegen die prozentualen Anteile jeweils deutlich an. Dies lässt auf eine eindeutigeren Definition bzw. auf eindeutigeren Kategorisierungsmethoden schließen.

Tab. 31: Malignitätskriterien Gastrointestinale Stromatumoren N=617

Richtlinien zur Einschätzung des malignen Potentials (siehe Anlage 9)

- **Sichere Faktoren** für Malignität: Metastasen, Invasion angrenzender Organe, Infiltration der Muscularis propria
- **High-risk Faktoren** für Malignität: Tumorgöße (>5,5 cm im Magen, > 4cm im Dünn- und Dickdarm), Tumornekrosen, Kernpleomorphie, hohe Zellularität, Blutgefäßinvasion, epitheloides Wachstumsmuster

		Maligner GiST (1 sicherer oder 2 High-risk Faktoren)	Unsicheres malignes Potential (1 High-risk Faktor)	Benigner GIST (keine High-risk Fakto- ren)
2007-2009	n	84	110	136
	%	25,5	33,3	41,2
2010-2013	n	83	61	143
	%	28,9	21,3	49,8
Gesamt	n	167	171	279
	%	27,1	27,7	45,2
Signifikanz		0,004 (Ja)		

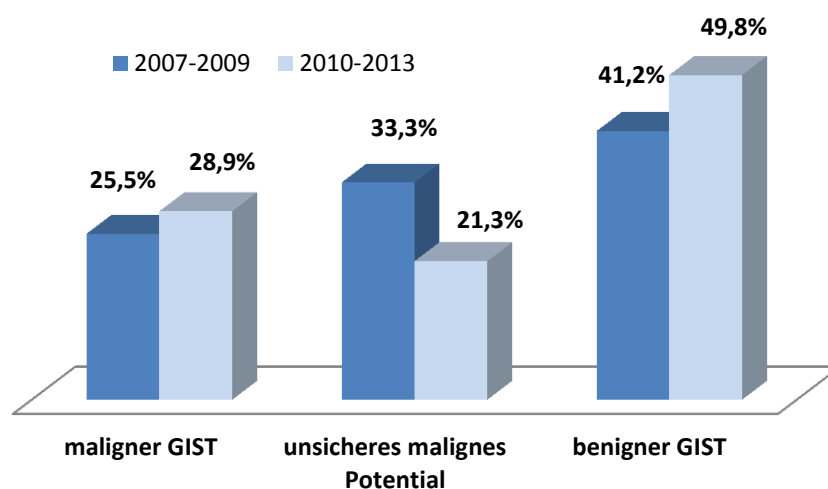


Abb. 21: Malignitätskriterien Gastrointestinale Stromatumoren, prozentualer Anteil

3.1.2 Mitoserate

Die Mitoseraten unterschieden sich in den untersuchten Jahren nicht statistisch wirksam. Der überwiegende Teil der Patienten weist eine Mitoserate von <5/50 HPF (Erläuterungen zum Begriff siehe Anlage 10) auf (74,2%). 15,8% der Patienten wiesen Werte zwischen 6 und 10/50 HPF auf, nur 10% der Patienten hingegen Werte im höheren Bereich (>10/50 HPF).

Tab. 32: Mitoserate N=538

	2007-2009		2010-2013		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
<5/50 HPF	201	74,7	198	73,6	399	74,2
6-10/50 HPF	42	15,6	43	16,0	85	15,8
>10/50 HPF	26	9,7	28	10,4	54	10,0
Signifikanz	0,947					
Ja/ Nein	Nein					

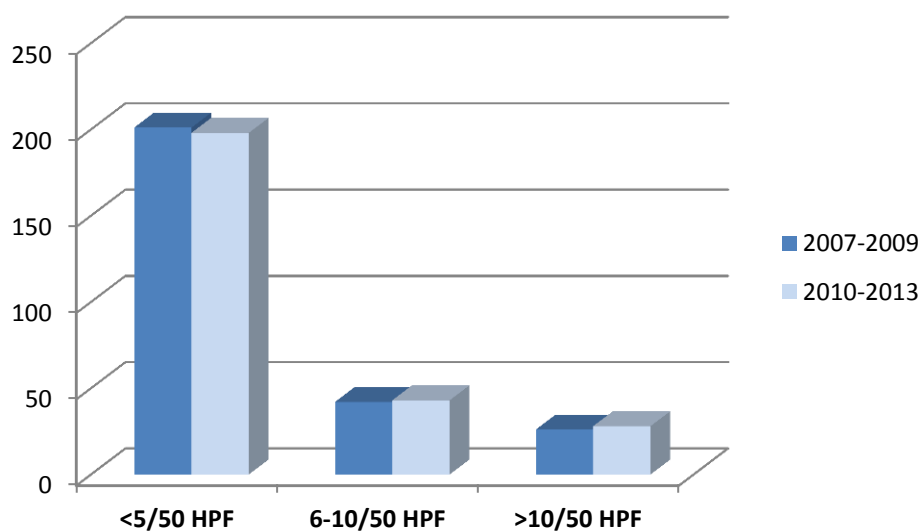


Abb. 22: Mitoserate, Absolutzahlen

3.1.3 Infiltration/ Invasion benachbarter Organe (pathologischer Befund)

Erfolgte nach pathologischem Befund eine Infiltration in benachbarte Organe (4,7%), so zeigte sich diese, aufgrund der anatomischen Nähe zum Magen, im Duodenum (1,7%) und Colon transversum (1,6%) sowie in Milz (1,1%) und Ösophagus (1,1%). Weitere organübergreifende Infiltrationen in Dünndarm (0,8%), Retroperitoneum (0,6%), Bauchwand (0,5%) und Zwerchfell (0,3%) spielen eine eher untergeordnete Rolle. Deutlich wird insgesamt, dass GIST mit Infiltrationsgeschehen eine Seltenheit darstellen. Unter keiner der genannten Lokalisationen lässt sich ein signifikanter Unterschied zeigen.

Tab. 33: Infiltration/ Invasion benachbarter Organe (pathologischer Befund) **Mehrfachnennungen**

		2007-2009		2010-2013		Gesamt	
N=553		n	%	n	%	n	%
Nein		299	96,5	254	94,1	553	95,3
Ja		11	3,5	16	5,9	27	4,7
davon	Ösophagus	3	1,2	2	0,9	5	1,1
	Duodenum	7	2,8	1	0,5	8	1,7
	Pankreas	2	0,6	6	2,1	8	1,3
	Milz	3	0,9	4	1,4	7	1,1
	Colon Transversum	4	1,2	6	2,1	10	1,6
	Dünndarm	4	1,2	1	0,3	5	0,8
	Zwerchfell	1	0,3	1	0,3	2	0,3
	Bauchwand	2	0,6	1	0,3	3	0,5
	Retroperitoneum	3	0,9	1	0,3	4	0,6

3.1.4 pN-Kategorie

In 21,6% der Fälle zeigte sich keine Lymphknoteninfiltration. Sofern diese verzeichnet werden konnten, stellt sich der Befall wenig ausgedehnt dar (pN1= 2,9%; pN2= 0,7%; pN3= 1,2%). Ein statistischer Unterschied in den dargestellten Werten zeigt sich im Jahresverlauf im Item pNX. Im Jahr 2010 hat ein Klassifikationswechsel stattgefunden, sodass an dieser Stelle vermehrt keine Angaben zum Lymphknotenbefall gemacht wurden/ gemacht werden konnten, was den geringen Anteil der Angaben erklärt. Dafür kam es zu einer signifikanten Zunahme unter dem Item pNX (fraglich aus Unsicherheit im Umgang mit dem neuen Klassifizierungssystem pNX statt k.A. angekreuzt). Eine mehrfache Nachkontrolle der Ergebnisse bestätigte die dargestellten Zahlen, sodass ein Rechenfehler auszuschließen ist. Weiterhin ist kein statistischer Unterschied im Vergleich der Untersuchungszeiträume zu verzeichnen. Lymphadenektomien im Rahmen von Tumorresektionen von GIST's sind kein Standard. Daher erklärt sich, dass in der Mehrheit der Fälle keine Angaben zur Lymphadenektomie erfolgt sind.

Tab. 34: pN-Kategorie N=421

		2007-2009		2010-2013		Gesamt	
		N	%	n	%	n	%
K.A		195	77,1	75	44,6	270	64,1
Nein	pN0	39	15,4	52	31,0	91	21,6
Ja		19	7,50	41	24,40	60	14,30
davon	pN1	9	3,6	3	1,8	12	2,9
	pN2	2	0,8	1	0,6	3	0,7
	pN3	3	1,2	2	1,2	5	1,2
	pNX	5	2,0	35	20,8	40	9,5
Signifikanz	0,000						
Ja/ Nein	Ja						

pNX= keine Aussagen über Lymphknotenbefall möglich

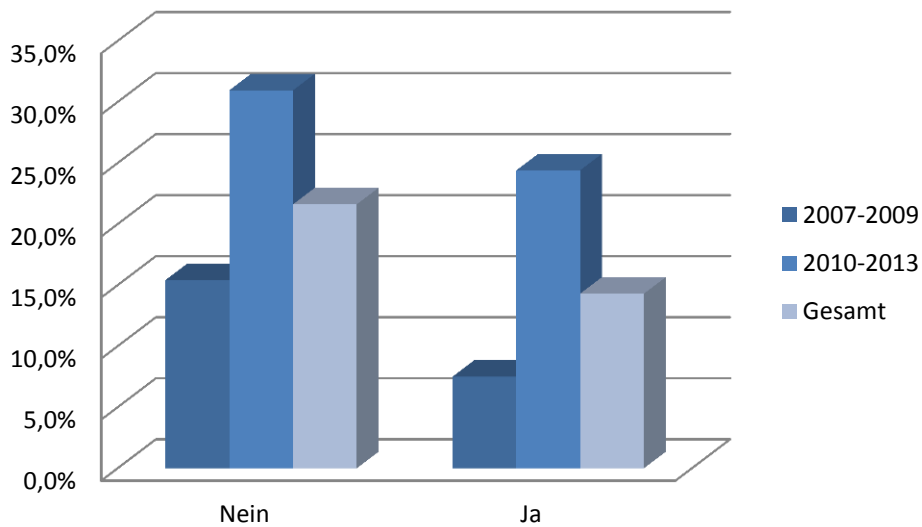


Abb. 23: Lymphknoteninfiltration, Prozente

3.1.5 M-Kategorie

Die Items zu einer Metastasierung von GIST Karzinomen zeigen ein überwiegendes Fehlen von Metastasen (77,9%). In 11,9% der Fälle erfolgt an dieser Stelle keine Angabe. Positive Werte bei der Metastasierung sind mit M1= 6,2% zu verzeichnen. Das Item MX (4,0%) entstammt älteren Fragebögen der Jahre 2007-2009 und wurde in den darauffolgenden Jahren, wegen der veränderten TNM-Klassifikation (siehe Anlage 11), jedoch nicht mehr zuverlässig erfasst.

Tab. 35: M-Kategorie N=529

	2007-2009		2010-2013		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
M0	229	79,0	183	76,6	412	77,9
M1	17	5,9	16	6,7	33	6,2
MX	12	4,1	9	3,8	21	4,0
k.A.	32	11,0	31	13,0	63	11,9
Signifikanz	0,873					
Ja/ Nein	Nein					

MX= nach früherer Klassifikation (ältere Fragebögen) „keine Aussage über Fernmetastasen möglich“

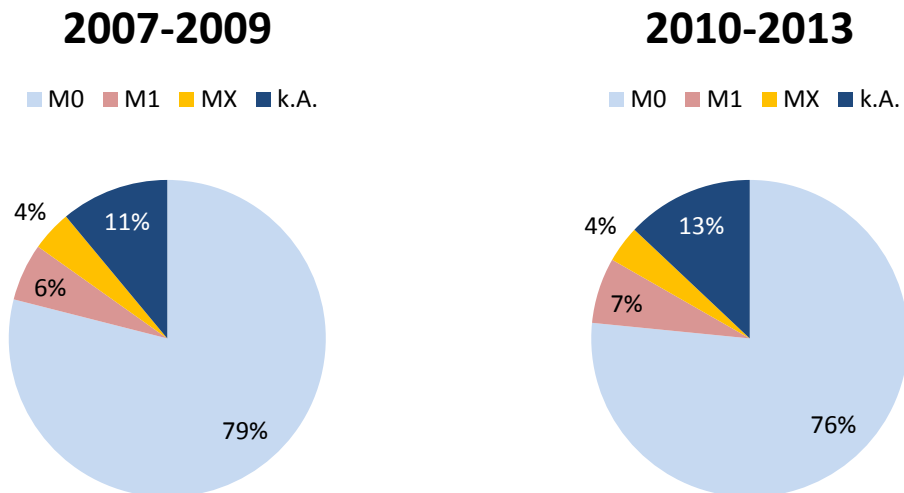


Abb. 24: M-Kategorie, prozentuale Anteile

3.1.6 R-Klassifikation

Tab. 36: R-Klassifikation der GIST Patienten

	2007-2009		2010-2013		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
R0	285	92,5	228	90,1	513	91,4
R1	5	1,6	11	4,3	16	2,9
R2	15	4,9	7	2,8	22	3,9
RX	0	0	2	0,8	2	0,4
k.A.	3	1,0	5	2,0	8	1,4

Die R-Klassifikation beschreibt das (Nicht)Vorhandensein von Residualtumoren (Beschreibung siehe Anlage 4). Wie der Tabelle zu entnehmen ist, erfolgen die meisten Resektionen (91,4%) im Gesunden, demnach gibt es wenige Fälle mit postoperativen Resttumoranteilen (R1 und R2). Diese stellen die Ausnahme dar und sind möglicherweise mit einer größeren Tumorausdehnung vergesellschaftet. Nähere Angaben zum Zusammenhang von Resttormasse und Tumorgröße sind zwar wahrscheinlich, aber können mit dem vorliegenden Datenmaterial (zu geringe Vergleichszahlen) nicht zuverlässig eruiert werden. Es lag eine Gesamtzahl von 672 untersuchten Patienten vor – zu 111 Patienten wurde unter diesem Item keinerlei Angabe gemacht (auch nicht im Punkt „k.A.“).

Tab. 37: Zusammenhangsdarstellung Tumorgröße und Lymphknotenbefall

Gesamt-Größendurchschnitt aller Tumoren (N1-N3)= 7,2 cm	Tumorgröße (Mittelwert)	
	pN0	7,9 cm
	pN1	2,4 cm
	pN2	15,2 cm
	pN3	4,1 cm

Weiterführende Berechnungen (Tab. 37) zeigen, dass - entgegen der Annahme - kein Zusammenhang zwischen Tumorgröße und Lymphknotenbefall darstellbar ist. Fraglich ist jedoch, wie repräsentativ diese Angaben sind, da für die Angaben von Patienten mit pN1-pN3 zu wenige Fälle für Analysen bereit standen, um fundierte Aussagen treffen zu können.

3.4 Kaplan Meyer Kurven – Überleben

Die Frage nach der Überlebenszeit von GIST Patienten wird in dieser Arbeit unter verschiedenen Gesichtspunkten durchleuchtet, um einen möglichst umfassenden Eindruck zu gewinnen. Hierzu erfolgte die vergleichende Auswertung der Daten von 2002 und 2007-2013. Hintergrund ist die Zulassung von Imatinib im Jahr 2001 als Chemotherapeutikum zur Behandlung von GIST Patienten. Daher stellte sich die Frage, ob sich die Überlebensraten vor und nach Zulassung des Medikamentes unterscheiden. Weiterhin fand eine Differenzierung nach bestimmten, nachfolgend genannten, Gesichtspunkten statt. Diese waren das Überleben je nach Risikostratifizierung des Tumors: nach der Tumorgröße, der Mitoserate sowie dem jeweiligen Mutationsstatus. In Abhängigkeit von diesen Vergleichskriterien entstanden die nachfolgenden Kaplan-Meyer-Überlebenskurven.

Eine Auseinandersetzung mit den folgend dargestellten Ergebnissen erfolgt im Diskussionsteil.

Insgesamt liegen Angaben für das Follow-Up zu N=352 Patienten (52,3%) vor. Dies beinhaltet auch Angaben zu den N=10 vor Entlassung noch in der Klinik verstorbenen Patienten (Einverständniserklärung zum Follow-Up nicht nötig). Eine gültige Patientenaufklärung lag für N=346 Patienten (51,5%) vor. Bei 10 Patienten, welche in der Klinik verstarben, macht dies eine Gesamtzahl von 356 Patienten mit gültigem Follow-Up und entsprechend gültiger Aufklärung aus. Dies entspricht einer Follow-Up Rate von 98,9% - d.h. von ca. 99% der Patienten liegen Daten aus der Zeit nach Ihrer Entlassung vor. Einzig die Verfolgung von vier Personen fehlt. Demnach zeigt sich eine mediane Nachbeobachtungszeit von 56 Monaten. Es konnten also nahezu vollständig alle Patienten mit entsprechender Einverständniserklärung auch über fünf Jahre hinweg beurteilt werden.

3.4.1 Allgemeiner Vergleich der Überlebenszeit der Populationen 2002 vs. 2007-2013

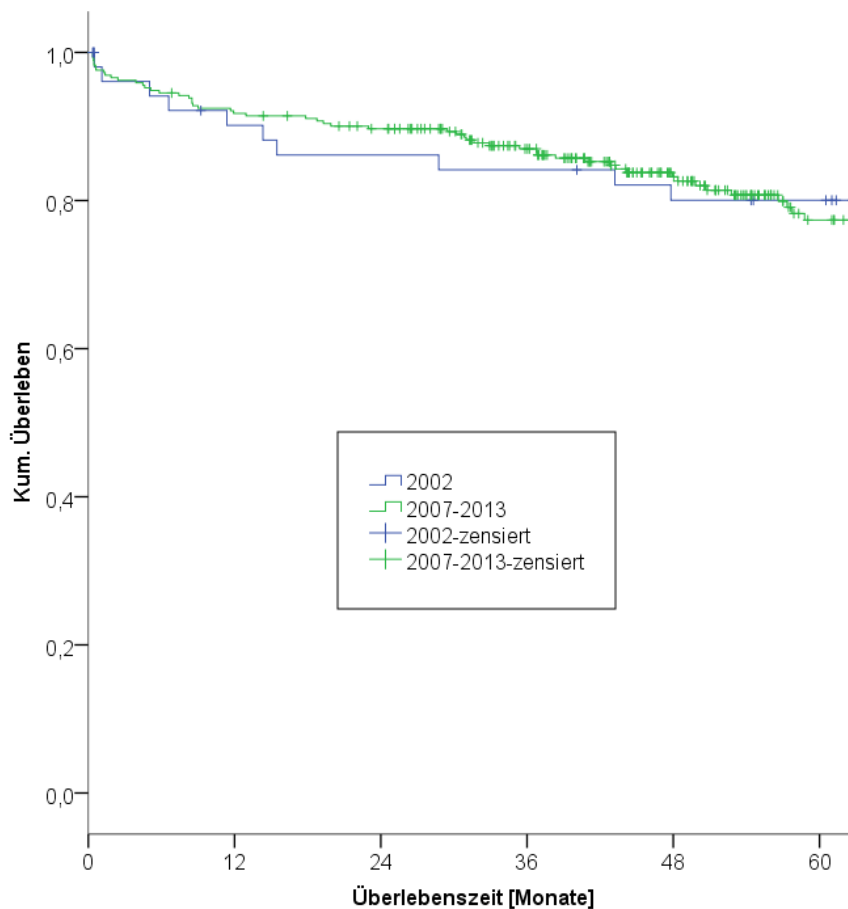


Abb. 25 Allgemeiner Vergleich der Überlebenszeit der Populationen 2002 vs. 2007-2013 (n.s.)

Tab. 38: Überleben: Vergleich der Überlebenszeit der Populationen 2002 vs. 2007-2013

	12 Monate Überlebensrate	24 Monate Überlebensrate	36 Monate Überlebensrate	48 Monate Überlebensrate	60 Monate Überlebensrate
2002	90,2%	86,1%	84,1%	80,0%	80,0%
2007-2013	91,8%	89,7%	87,0%	83,2%	77,4%

Es zeigt sich kein deutlicher Unterschied im Überleben sowohl für die Studienpopulation 2002 als auch 2007-2013. Zumindest für die im Rahmen dieser Studie untersuchten Patienten hat sich durch die Entwicklungen der letzten Jahre kein signifikanter Überlebensvorteil zeigen können (n.s.).

3.4.2 Allgemeiner Vergleich der Überlebenszeit der Populationen 2007-2009 vs. 2010-2013

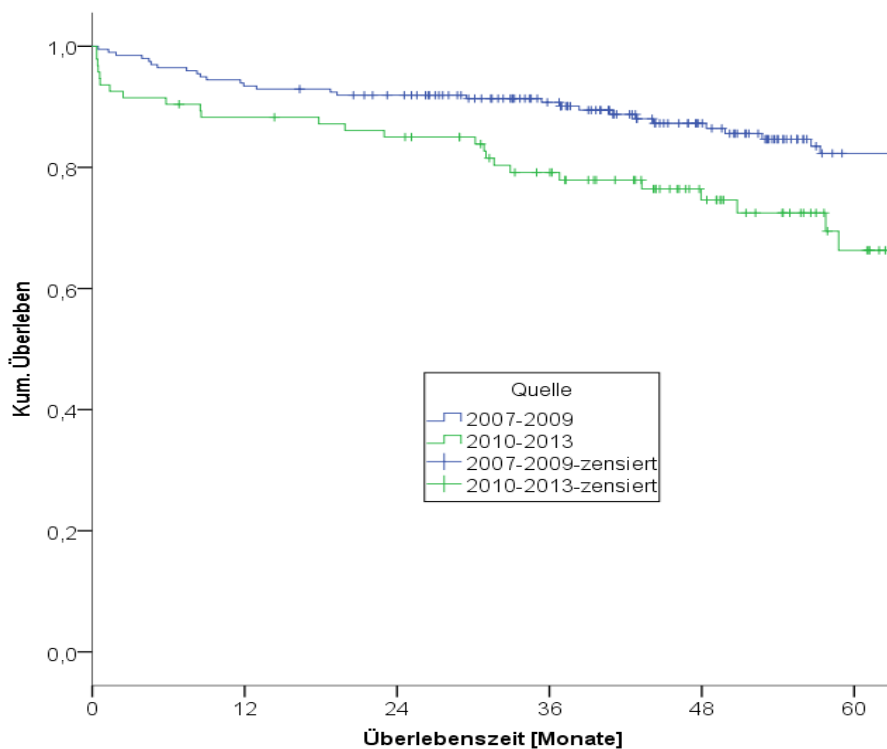


Abb. 26: Überlebenszeit allgemeiner Vergleich Populationen 2007-2009 vs. 2010-2013 ($p=0,001$)

Tab. 39: Überleben allgemeiner Vergleich Populationen 2007-2009 vs. 2010-2013

	12 Monate Überlebensrate	24 Monate Überlebensrate	36 Monate Überlebensrate	48 Monate Überlebensrate	60 Monate Überlebensrate
2007-2009	93,4%	91,9%	90,7%	87,3%	82,3%
2010-2013	88,3%	85,0%	79,2%	74,6%	66,3%

Die untersuchten Populationen (vor und nach Einführung der Guidelines) zeigen als einzige der dargestellten Überlebenskurven eine signifikant unterschiedliche Entwicklung ($p=0,001$) mit einer höheren Sterblichkeit für die Population von 2010-2013. Eine weitere Auseinandersetzung mit diesem Ergebnis findet im Diskussionsteil statt.

3.4.3 Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Tumorgröße

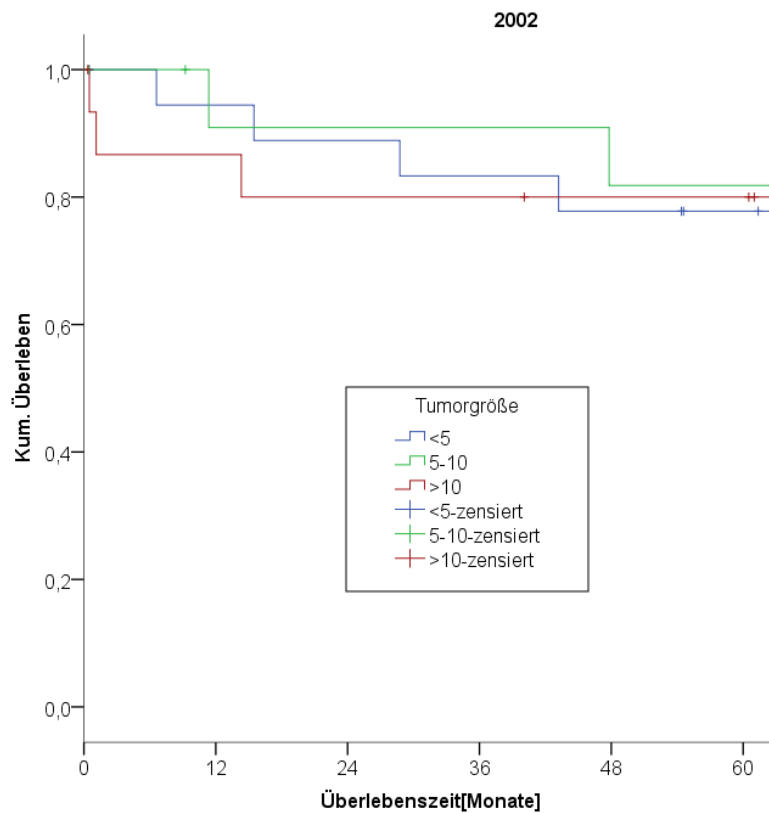


Abb. 27: Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Tumorgröße Patienten Studie **2002** (n.s.)

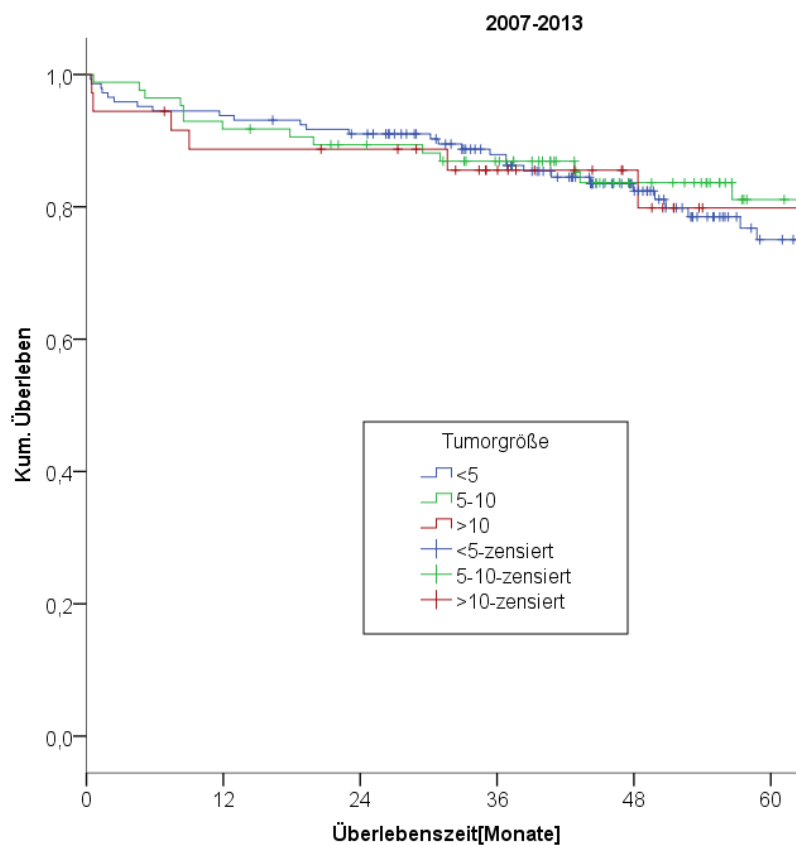


Abb. 28: Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Tumorgröße Patienten Studie **2007-2013** (n.s.)

Tab. 40: Überleben nach Tumorgröße im Populationsvergleich 2002 vs. 2007-2013

		12 Monate Überlebensrate	24 Monate Überlebensrate	36 Monate Überlebensrate	48 Monate Überlebensrate	60 Monate Überlebensrate
2002	Tumorgröße <5cm	94,4%	88,9%	83,3%	77,8%	77,8%
	Tumorgröße 5-10 cm	90,9%	90,9%	90,9%	81,8%	81,8%
	Tumorgröße >10 cm	86,7%	80,0%	80,0%	80,0%	80,0%
2007- 2013	Tumorgröße <5cm	93,8%	91,0%	87,9%	82,4%	75,0%
	Tumorgröße 5-10 cm	91,8%	89,4%	86,9%	83,6%	81,1%
	Tumorgröße >10 cm	88,7%	88,7%	85,6%	85,6%	79,8%

Die mediane Überlebenszeit kann nur für den Zeitraum 2007-2013 und die Variable „Tumorgröße <5cm“ mit einer mittleren Überlebenszeit von 111,74 Monaten angegeben werden. Weitere Angaben zur medianen Überlebenszeit sind an dieser Stelle nicht möglich, da die Überlebenswahrscheinlichkeit nicht unter 50% fällt. Daher ist keine genaue Zeitangabe zu den anderen Variablen möglich. Weiterhin zeigen Auswertungen der Signifikanzen keinen statistisch bedeutsamen Unterschied zwischen den Variablen. Dies gilt auch (mit veränderten Zahlengrundlagen) für die nachfolgenden Darstellungen. Die Grafiken vermitteln den vermeintlichen Eindruck einer erhöhten postoperativen Sterblichkeit. Nach genauerer Analyse zeigte sich jedoch, dass erste Sterbefälle nicht unmittelbar postoperativ, sondern erstmalig nach einem Monat und somit nach Verlassen der Klinik stattfanden. Zu Gunsten einer besseren Darstellung des zeitlichen Verlaufes wurde die Skalierung der Achsen daher belassen. Die Letalitätsraten lagen für 2002 bei 1,8% (1 Person) und für 2007-2013 bei 1,6% (10 Personen). Da die Sterblichkeit der Patienten, wie bereits erläutert, jedoch erst 1-2 Monate postoperativ einsetzte, besteht an dieser Stelle kein Zusammenhang zur genannten Letalitätsrate.

Für die nachfolgenden Kaplan-Meyer Kurven liegen nur Ergebnisse der Jahrgänge 2007-2013 vor. Im Fragebogen von 2002 wurden die folgenden Angaben nicht erfasst.

3.4.4 Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Mitsoserate 2007-2013

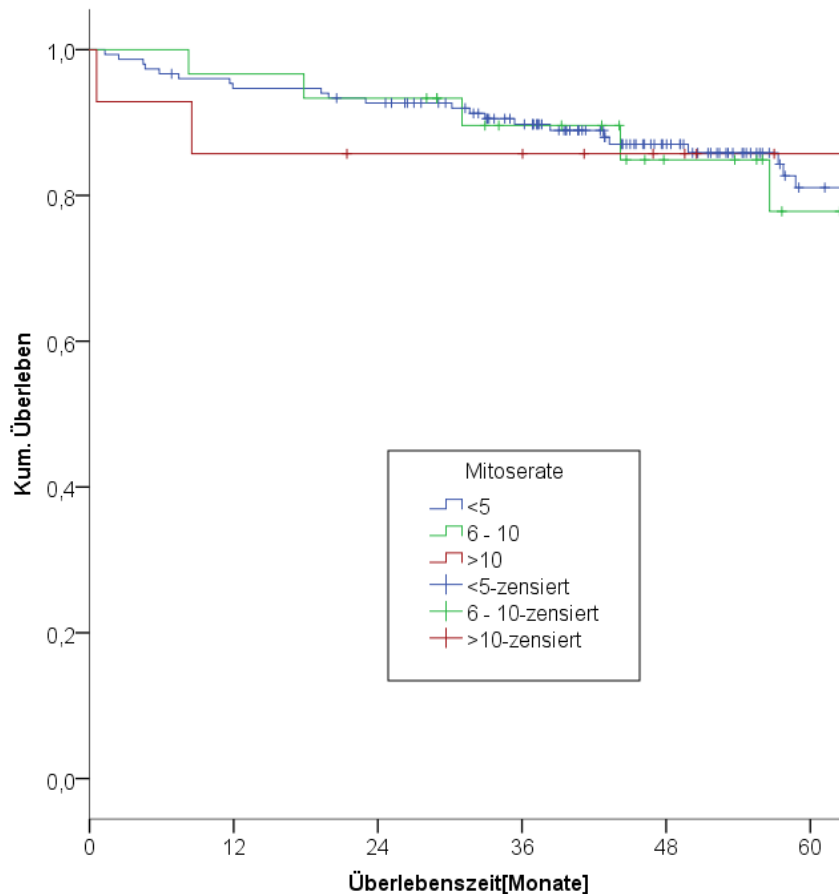


Abb. 29: Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Mitsoserate Patienten Studie 2007-2013 (n.s.)

Tab. 41: Überleben nach Mitsoserate Population 2007-2013

		12 Mona- te Überle- bensrate	24 Monate Überle- bensrate	36 Monate Überle- bensrate	48 Monate Überlebens- rate	60 Monate Überlebens- rate
2007- 2013	Mitsoserate <5 HPF	94,7%	92,7%	89,8%	87,0%	81,1%
	Mitsoserate 6-10 HPF	96,7%	93,3%	89,6%	84,9%	77,8%
	Mitsoserate >10 HPF	85,7%	85,7%	85,7%	85,7%	85,7%

Die mediane Überlebenszeit kann auch hier nur für das Item „>10 HPF“ errechnet werden (101,325 Monate), da für alle anderen Daten kein Absinken der Wahrscheinlichkeiten unter 50% erfolgte. Für

alle Variablen liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor. Deutlich wird, dass Patienten mit einer höheren Zellteilungsrate (Mitoserate > 10 – rote Linie) eine höhere postoperative Sterblichkeit aufzeigen. Möglicherweise besteht hier ein Zusammenhang zwischen Tumorgröße, Zellteilungsrate und erschwerter Resektabilität.

3.4.5 Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Histologie 2007-2013

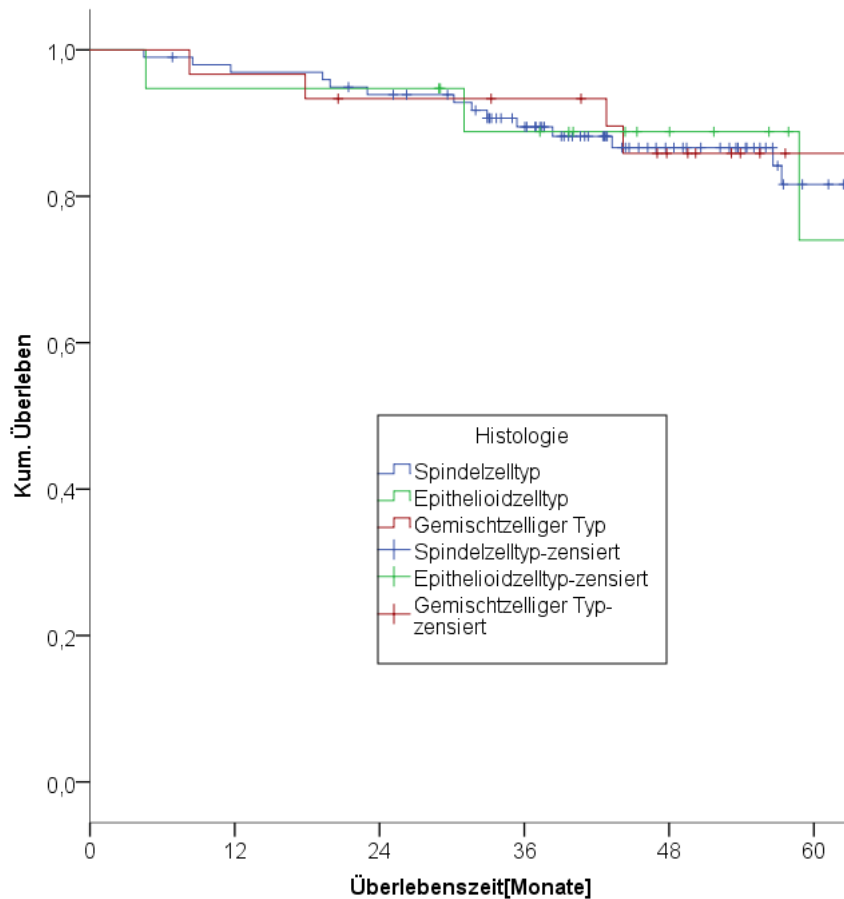


Abb. 30: Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Histologie Patienten Studie 2007-2013 (n.s.)

Tab. 42: Überleben nach Histologie Population 2007-2013

		12 Monate Überlebens- rate	24 Monate Überlebens- rate	36 Monate Überlebens- rate	48 Monate Überlebens- rate	60 Monate Überlebens- rate
2007- 2013	Spindelzell- typ	96,9%	93,9%	89,5%	86,6%	81,6%
	Epitheloid- zelltyp	94,7%	94,7%	88,8%	88,8%	74,0%
	Gemischzel- liger Typ	96,7%	93,3%	93,3%	85,9%	85,9%

Patienten mit einem Epitheloidzelltypen zeigen insgesamt im Vergleich zu den anderen histologischen Typen eine (nicht signifikante) geringere Überlebensrate bzw. eine erhöhte Letalität im Verlauf.

3.4.6 Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Immunhistochemie 2007-2013

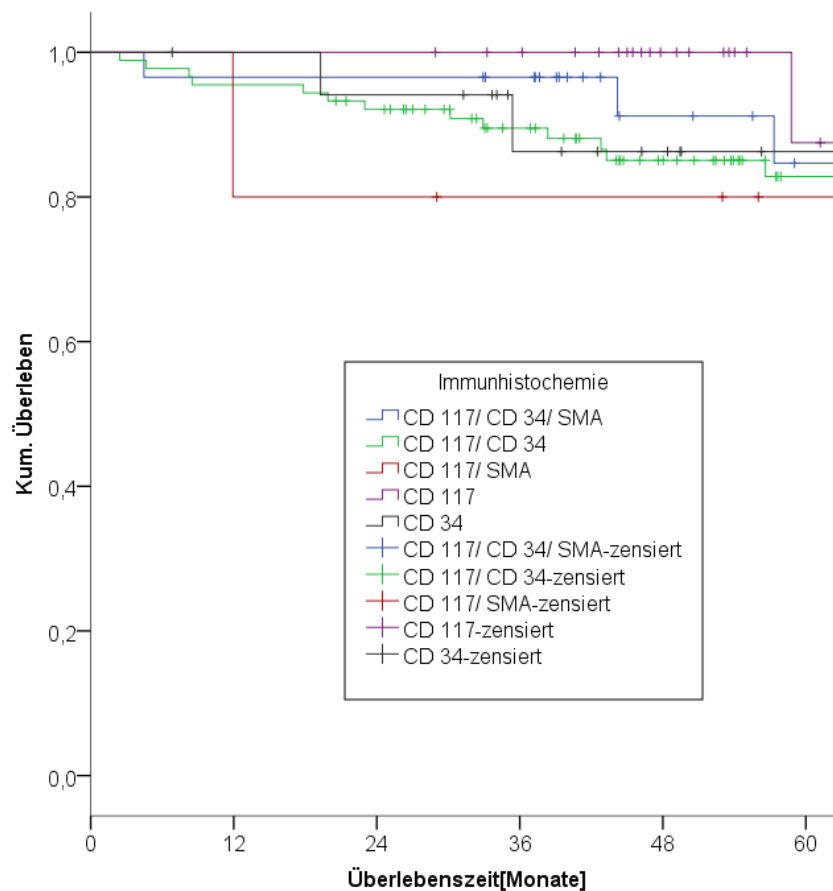


Abb. 31: Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Immunhistochemie des Patienten, Studie 2007-2013 (n.s.)

Tab. 43: Überleben nach Immunhistochemie Population 2007-2013

		12 Monate Überlebens- rate	24 Monate Überlebens- rate	36 Monate Überlebens- rate	48 Monate Überlebens- rate	60 Monate Überlebens- rate
2007- 2013	CD117/CD34/ SMA	96,6%	96,6%	96,6%	91,2%	84,7%
	CD 117/CD 34	95,5%	92,1%	89,5%	85,1%	82,8%
	CD 117/ SMA	80,0%	80,0%	80,0%	80,0%	80,0%
	CD 117	100%	100%	100%	100%	87,5%
	CD 34	100%	94,1%	86,3%	86,3%	86,3%

Die Aufspaltung der untersuchten Patienten nach Immunhistochemischen Eigenschaften zeigte eine vermehrte Letalität für Patienten mit positivem Nachweis für CD 117/SMA.

3.4.7 Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Mutationsstatus 2007-2013

Eine Analyse des Überlebens in Abhängigkeit vom Mutationsstatus ist nur für die Items KIT Exon 11 sowie PDGFR möglich. Erfasst wurden ebenfalls KIT Exon 9, Wildtyp/Andere - hierfür lagen jedoch unzureichende Angaben für verlässliche Analysen vor.

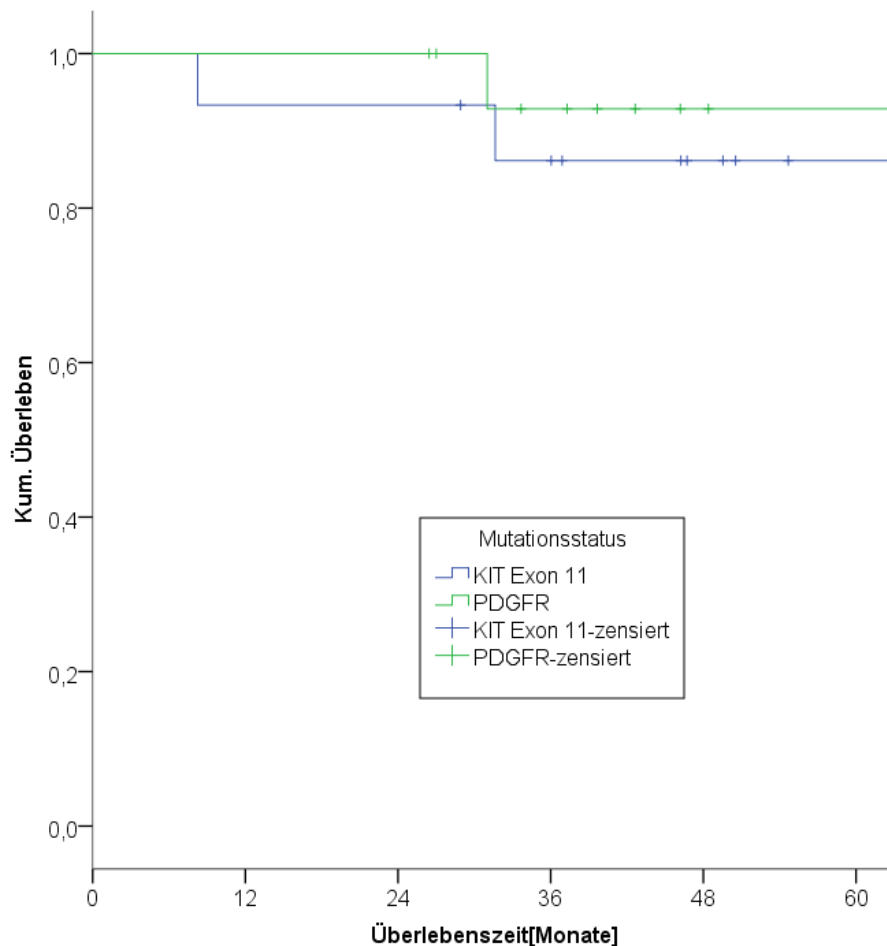


Abb. 32: Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Mutationsstatus des Patienten, Studie 2007-2013 (n.s.)

Tab. 44: Überleben nach Mutationsstatus Population 2007-2013

		12 Monate Überlebens- rate	24 Monate Überlebens- rate	36 Monate Überlebens- rate	48 Monate Überlebens- rate	60 Monate Überlebens- rate
2007-	KIT Exon 11	93,3%	93,3%	86,2%	86,2%	86,2%
2013	PDGFR	100%	100%	92,9%	92,9%	92,9%

Analysen zum Mutationsstatus konnte nur für die Mutationen KIT Exon 11 und PDGFR erfolgen (zu geringe Anzahl von verwertbaren Datensätzen). Hier zeigt sich eine (n.s.) höhere Letalität für Patienten mit Mutationen im KIT Exon 11 Gen. Die geringen Datensätze zeigen, dass derartige Untersuchungen noch nicht in eine Routine übergegangen sind. Die zu erwarteten Unterschiede können daher nicht nachgewiesen werden.

3.4.8 Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Rezidivrisiko 2007-2013

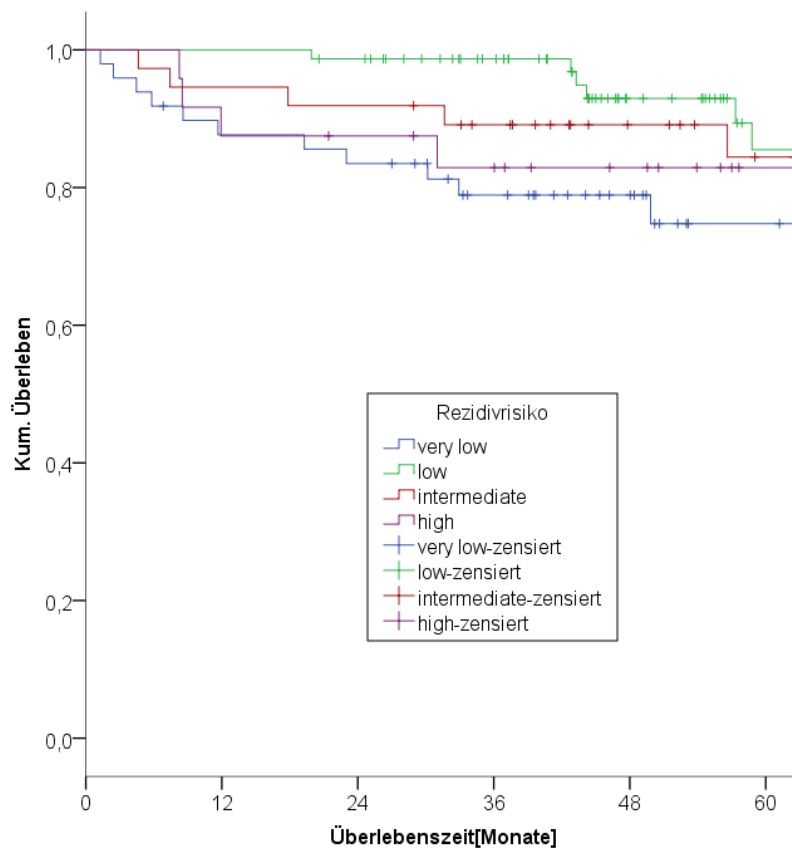


Abb. 33: Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Rezidivrisiko Patienten Studie 2007-2013 (n.s.)

Tab. 45: Überleben nach Rezidivrisiko Population 2007-2013

2007-2013	12 Monate Überlebens- rate	24 Monate Überlebens- rate	36 Monate Überlebens- rate	48 Monate Überlebens- rate	60 Monate Überlebens- rate
Very low	87,7%	83,5%	78,9%	78,9%	74,8%
low	100%	98,7%	98,7%	92,9%	85,5%
intermediate	94,6%	91,9%	89,1%	89,1%	84,4%
high	87,5%	87,5%	82,9%	82,9%	82,9%

Zusammenfassend lässt sich darstellen, dass im Rahmen der dargestellten Überlebenszeitanalysen das Überleben von 352 Patienten (52,3%) ausgewertet werden konnte. Eine differenzierte Aufarbeitung unter den dargestellten Untersuchungsschwerpunkten ist in nur unzufriedenstellendem Ausmaß möglich. Da davon auszugehen ist, dass Mutationsanalysen noch keinen vollständigen Einzug als Routineverfahren in der Aufarbeitung von GIST-Fällen gehalten haben, sind die erwarteten Unterschiede im Überleben nicht vollständig nachweisbar.

Insgesamt zeigt sich im Ergebnisteil, dass die Guidelines nicht den vermuteten Einfluss auf das Langzeitüberleben der untersuchten Patienten hatten. Datenanalysen zu neoadjuvanten Therapieansätzen mit Tyrosinkinaseinhibitoren konnten ebenfalls nicht erfolgen (geringe Fallzahlen). Es erfolgt neoadjuvant kein standardisierter Einsatz von Imatinib.

4 Diskussion

Gastrointestinale Tumoren des Magens zählen zu den seltenen, jedoch häufigsten nichtepithelialen Tumorentitäten des Gastrointestinaltraktes [27]. Nur 1-3% der jährlichen Neudiagnosen aller *mesenchymalen* Raumforderungen des gesamten Gastrointestinaltraktes stellen sich als GIST's heraus [27, 63]. Die Inzidenz beträgt ca. 0,68 Neuerkrankungen/100.000 Einwohner [27]. Insgesamt variieren Angaben zu Neuerkrankungen in der Literatur stark. Von den meisten Studien werden diese mit einer Anzahl von 10 bis 20 Fällen pro Million Einwohner angegeben [64–67]. Geografische Schwankungen (Ost-West Gefälle) werden [64, 68] ebenfalls beschrieben, welche von uns nicht erfasst wurden.

In der Literatur finden sich aufgrund dieser relativen Seltenheit zahlreiche Studien, die das Interesse an dieser raren Tumorentität bezeugen. Hierunter häufen sich Case-Reports. Im europäischen und amerikanischen Raum hingegen Studien mit geringer Patientenzahl. Häufig wenige hundert Patienten (wie beispielsweise Wakamatsu et al. N=89 [69]) sowie – sehr selten – Studien aus „High-Volume-Zentren“ überwiegend im asiatischen Raum mit über tausend Patienten [70]. In Anbetracht dessen zeigt sich, die in dieser Arbeit untersuchte, Patientenzahl von 672 Patienten mit ausschließlich gastralem GIST als überdurchschnittlich hoch im europäischen Vergleich (siehe auch Review Søreide et al. [64]).

Im Rahmen der in dieser Arbeit ausgewerteten multizentrischen Studien wurden in den Jahren 2002-2006 und 2007-2013 insgesamt 5.481 Patienten mit Magenkarzinomen untersucht. Weiter wurden insgesamt 672 GIST-Patienten aus den Jahren 2002 und 2007-2013 näher untersucht. Das Geschlechterverhältnis zeigte sich im Durchschnitt nahezu ausgeglichen und bestätigt dahingehend bestehende Literaturangaben [27, 71]. Verschiedene Studiengruppen beschrieben, dass die Inzidenz für gastrale GIST mit dem höheren Lebensalter steigt und in der siebenten Lebensdekade ihren Höhepunkt erreicht [71–73]. Hinsichtlich dieser Kernaussage fanden im Rahmen der Magdeburger Studie keine weiteren Untersuchungen statt, um einen entsprechenden Vergleich ziehen zu können. Ich konnte jedoch zeigen, dass das mittlere Erkrankungsalter unserer Patienten bei 69,4 Jahren für Frauen und 66,1 Jahren für Männer liegt. Dies entspricht zumindest für Männer auch der allgemeinen Datenlage, welche ein durchschnittliches Erkrankungsalter „with a median age reported in the mid 60s“ aufzeigt [42, 64], Frauen liegen dabei durchschnittlich eher am Ende dieser Dekade.

Weiterhin wurde im Rahmen des allgemeinen Risikoprofils unserer GIST-Patienten die jeweilige ASA-Klassifikation (nach der American Society of Anesthesiologists) erfasst [74]. Diese beschreibt eine kategorische Einordnung von Patienten in entsprechende Risikogruppen je nach Vorerkrankungen und daraus resultierendem Narkoserisiko. Die von uns dargestellten Patientenfälle zeigten überwiegend ASA-Klassifikationen im Bereich von ASA II und ASA III (schwere Allgemeinerkrankungen).

Hierzu lassen sich nahezu keine Daten in den vergleichend herangezogenen Studien finden, was darauf schließen lässt, dass eine entsprechende Aufarbeitung bisher kaum stattgefunden hat. Ein allgemeiner Vergleich kann daher mangels fehlender internationaler Datenlage nicht erbracht werden. Dies könnte im Zusammenhang mit dem jeweiligen (risikoadaptierten) Outcome für nachfolgende Studien jedoch von Interesse sein.

Die Symptome, welche sich bei den Betroffenen zeigen, wurden in vielen Studien ausführlich untersucht. In ihrem 2016 veröffentlichten Review verglich die Arbeitsgruppe um SØREIDE et al. die in zahlreichen internationalen Studien (29 Studien, mehr als 13.550 Patienten aus 19 Ländern) beschriebenen symptomatischen vs. asymptomatischen Anzeichen und körperlichen Veränderungen [64]. Ein Vergleich von Studien mit zwei- bis vierstelligen Patientenzahlen diente der Forschungsgruppe zur Analyse und Übersichtserstellung. Die am häufigsten beschriebenen Symptome decken sich mit den in unserer Magenstudie erfassten Symptomen. Unsere GIST-Patienten beklagten am häufigsten: Oberbauchschmerzen 37,1%, Blutungen/ Anämie 31,1% und Obstruktionen 2,6%. Unspezifische Beschwerden nehmen in unserer Studie einen hohen Prozentsatz ein (15,2%). Im oben genannten Review wurden unspezifische Symptome mit einem Prozentsatz von 18,7% benannt. Weiterhin häufig angeführt wurde durch unsere Patienten ein ausgeprägtes Völlegefühl (19,9%). Ein exemplarischer Vergleich zu einem weiteren Studien-Zentrum [75] nach den o.g. Merkmalen findet sich in Anlage 8. Somit weichen die hier dargestellten Ergebnisse unserer Studie nicht wesentlich von denen anderer Forschungsgruppen ab [1, 64, 76, 77].

Zu den häufigsten in der Literatur genannten und ebenfalls innerhalb unserer Studie erfassten diagnostischen Maßnahmen zählen die Gastroskopie, die Endo-Sonografie, die Computertomografie (CT) sowie Röntgenkontrastuntersuchungen des Intestinaltraktes. Die Magnetresonanztomografie (MRT) spielt in der Praxis der Diagnostik gastraler GIST, trotz besserer Weichteil- und Schichtendarstellung [27], eine untergeordnete Rolle gegenüber der Computertomografie, was auf eine bessere Verfügbarkeit des CT zurückzuführen sein könnte.

In den, durch mich untersuchten, Jahren 2007-2009 vs. 2010-2013 haben in der Diagnostik einzig Röntgenkontrastuntersuchungen des Abdomens signifikant abgenommen. Endoskopie und Sonografie zählen u.a. weiterhin zu den bedeutendsten Verfahren: „Zur weiteren Abklärung submuköser Raumforderungen ist dann die Endosonographie beim GIST des Ösophagus und Magen prinzipiell immer indiziert. Das Bild der GIST ist durch ihren Ursprung in der Muscularis mucosae bzw. propria charakterisiert. GIST lassen sich dadurch endosonographisch sehr gut von der Umgebung abgrenzen und imponieren als echoarme Raumforderung“ [8].

Eine aussagekräftige Tumordetektion ist endosonografisch, mittels CT oder MRT möglich (z.B. eine glatte Tumorbegrenzung beim GIST gegenüber Adenokarzinom) [8]. Daher ist davon auszugehen, dass radiologische Verfahren zur Diagnostik des Primarius am aussagekräftigsten sind und im klini-

schen Alltag am häufigsten zum Einsatz kommen (CT in 77,9% der Fälle) [8, 78, 79]. Die kontrastmittelgestützte Darstellung der Magenpassage (Röntgen) verliert, wegen geringer Aussagekraft, signifikant an Bedeutung. Auch Gastroskopien reichen aufgrund der spezifischen Tumoreigenschaften (intramurale Lage) oftmals nicht aus, eine Raumforderung zuverlässig zu detektieren, solange diese nicht auf der einsehbaren Oberfläche der Magenschleimhaut imponiert. Zunehmende Bedeutung gewinnen nach der Tumordetektion hingegen molekulargenetische Analysen zur differenzierten Typisierung, worauf im Verlauf gesondert eingegangen wird [80].

Das nachfolgende Bildmaterial wurde freundlicherweise von der Abteilung für Gastroenterologie des Klinikums Magdeburg gGmbH zur Verfügung gestellt (Darstellung verschiedener Fallbeispiele und diagnostischer Maßnahmen):



Abb. 34 Endosonografie eines GIST



Abb. 35 Gastroskopie eines GIST

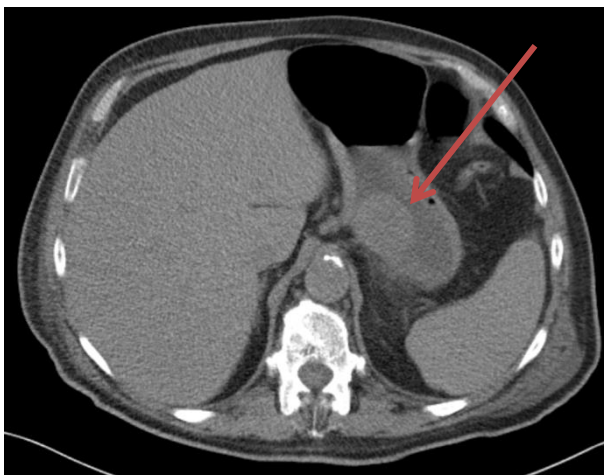


Abb. 36 CT Transversalschnitt eines GIST

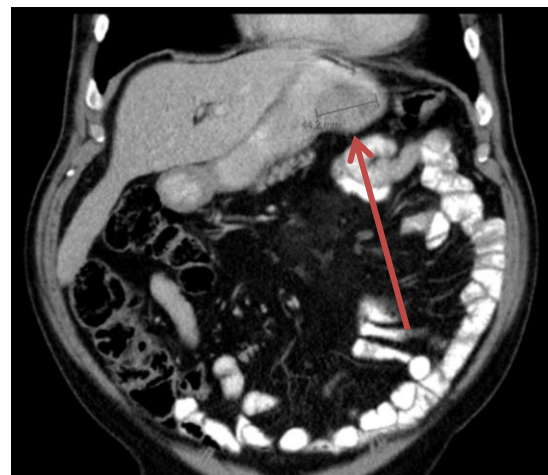


Abb. 37 CT Frontalschnitt eines GIST

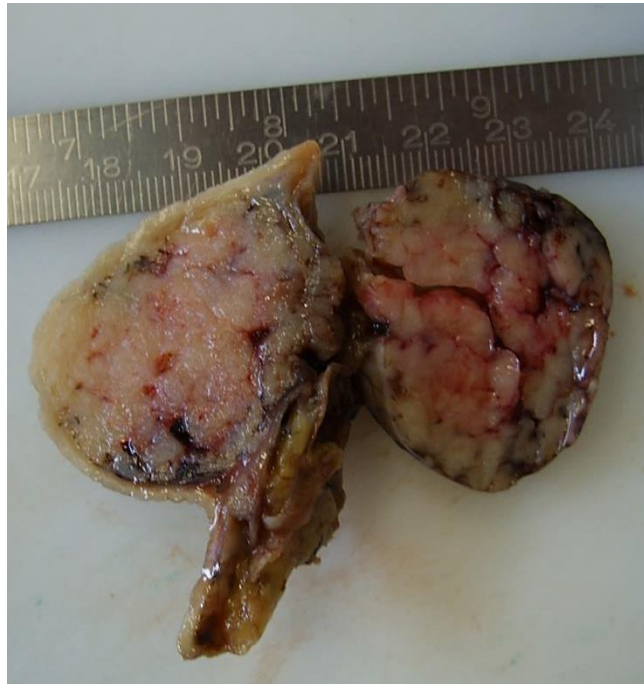


Abb. 38 Pathologisches Präparat eines GIST

Ein wichtiger Pfeiler einer jeden Tumor-Diagnostik ist (im Idealfall) eine präoperative Sicherung und pathologische Aufarbeitung einer entnommenen Probe. Davon können entsprechende Planungen zur Ausdehnung der Resektion bzw. das operative Verfahren abhängig sein. Zu 59,9% lag bei unseren Patienten eine präoperative Histologie vor, in vielen Fällen fehlte diese jedoch (40,1%). Im Vergleich zum Magenkarzinom (im Rahmen von Studien des AN-Instituts ermittelte präoperative Sicherung bei über 90% der Patienten [81]) zeigt sich hier ein deutlicher Unterschied in der präoperativen Diagnostik. Als Ursache dafür könnte die bereits erwähnte intramurale Lage von GIST-Tumoren, der häufige Überzug mit intakter Schleimhaut und die damit eingeschränkte Erreichbarkeit für eine Probenentnahme ohne größere Traumata sein. Eine Probenentnahme birgt (bei einem sonst sehr gut abgekapselten Tumor) stets das Risiko einer Tumorzellverschleppung: „Die alternative Möglichkeit der Schlingenbiopsie sollte gut überlegt sein, da diese Methode zu einer Kapseleröffnung und damit einem erhöhten Metastasierungsrisiko führt“ [8, 82].

Im Hinblick auf die spezifischen Tumoreigenschaften und eine mögliche Tumorzellverschleppung sowie in Abhängigkeit von den Fähigkeiten des Untersuchers, welcher die Schlingenbiopsie durchführt, ist die Differenz zur deutlich häufigeren präoperativen Sicherung anderer gastraler Tumoren ableitbar. GIST Tumoren stellen sich sonografisch und CT/MRT morphologisch oft als gut abgekapselte, abgegrenzte Tumoren dar. Dies kann einen weiteren Grund für eine nicht in jedem Fall erfolgte histologische Sicherung darstellen. Im Rahmen der ESMO Guidelines ist eine präoperative biopsische Sicherung anzustreben. Da diese mit einer Tumorzellverschleppung verbunden sein kann, sollte dies, vor allem bei kleineren, gut resektablen Tumoren, fallabhängig entschieden werden.

Zur Tumorlokalisation wurden hinsichtlich der in Magdeburg untersuchten Patienten ebenfalls Daten erfasst und ausgewertet. Die hier dargelegten Zahlen beschreiben jedoch ausschließlich GIST-Tumoren des Magens unserer Patienten. Weitere mögliche Lokalisationen (Ösophagus, Dünndarm, Kolon, Rektum u.a.) [1, 8, 64] bleiben dabei unberücksichtigt. Am häufigsten sind GIST Tumoren unserer Patienten im Bereich des Korpus (45,5%), der großen Krümmung (22,9%) oder der Hinterwand (21,6%) lokalisiert. Eine Lokalisation im Bereich des kardioösophagealen Übergangs stellt eher die Ausnahme dar (3,9%). Eine Differenzierung der Lokalisation eines GIST im Magen findet sich in der Literatur nicht. Eine Ausnahme stellt die Arbeitsgruppe um Miettinen et al. dar [83]. Diese beschrieb in einem Ihrer Artikel einen Zusammenhang zwischen Primärlokalisation des Tumors innerhalb des Magens und Malignitätsgrad (Fundus und gastroösophagealer Übergang häufiger höher maligne, als Lokalisation im Antrum) [83]. Eine differenzierte Auseinandersetzung mit der Thematik der Lokalisation des GIST innerhalb des Magens und dessen Auswirkungen auf das Outcome finden sich in keiner der von mir studierten Publikationen [8, 12, 13, 76 u.a.]. In den häufigsten Fällen findet eine Auseinandersetzung mit der Primärlokalisation im Bezug auf den gesamten Gastrointestinaltrakt statt, jedoch keine Differenzierung innerhalb des Magens, wie sie im Rahmen unserer Studie erfolgte. Eine genauere Auseinandersetzung mit dem einst von Miettinen et al. beschriebenen Zusammenhang zwischen Lokalität und Malignitätsgrad könnte einen Gegenstand zukünftiger Analysen darstellen, würde den Umfang dieser Arbeit jedoch überschreiten.

Aussagen zur Lokalisation und zum Auftreten von Metastasen bei Gastrointestinalen Tumoren decken sich im Vergleich der erhobenen Daten mit den Literaturangaben [8, 84]. Insgesamt stellen Metastasierungen auch bei den von uns untersuchten Patienten eher die Ausnahme dar (4,3%). Sofern es zu einer Tumorausbreitung kommt, findet dies zumeist in die Leber (2,8%) und das Peritoneum (0,8%) statt. Fendrich et al. [8] gehen in ihrer Untersuchung davon aus, dass eine Tumorausbreitung häufig nur bei einem Rezidivtumor vorliegt. Ein solcher Zusammenhang zwischen einem Tumorzidiv und dem Auftreten von Metastasen können wir nicht näher untersuchen. Entsprechende Differenzierungen zwischen „Ersttumor“ und „Rezidivtumor“ und das dahinter stehende Risikoprofil des jeweiligen Tumors waren nicht Bestandteil der Befragung, sind jedoch mögliche Ansätze, die Ursachen der ohnehin seltenen Metastasierungen im Rahmen eines GIST näher zu erforschen. Auch eine Forschungsgruppe des `Lancet` hat sich 2007 ausführlich mit der Thematik GIST im Rahmen eines Review befasst. Auch hier wird beschrieben, dass Metastasierungen bei GIST der Ausnahme angehören [85]. In Zusammenschau mit der auch oben bereits zitierten Literatur (chirurgisch/ internistisch-onkologisch) bestätigt die Seltenheit einer Tumorausbreitung [8, 12, 13, 76]. Daher ist davon auszugehen, dass bei der im Rahmen unserer Studie ausschließlich „chirurgischen“ Patienten keine Selektion und dadurch bedingte Verschiebung der Häufigkeiten verursacht wurde (angelegene Ergebnisse).

Die untersuchten Risikofaktoren (kardiopulmonal, vaskulär, metabolisch, suchtbezogen) zeigten in den meisten Fällen keine signifikanten Unterschiede (2007-2009 vs. 2010-2013). Eine systematische Auseinandersetzung in der Literatur mit den o.g. Faktoren ist bisher nur defizitär erfolgt. Vielmehr stehen Risikostratifizierungen im Rahmen von genetischen Analysen im Interesse der bisherigen Studien. Die in Magdeburg erfassten Daten zeigen, dass kardiovaskuläre Faktoren (66,3%), pulmonale Vorerkrankungen (17,8%) sowie metabolische Erkrankungen wie Adipositas (13,1%) oder Diabetes mellitus (12,0%) zu den häufigsten Risikofaktoren von GIST-Patienten zählen. In der Regel werden Patienten mit einem erhöhten Risikoprofil in der bereits erwähnten ASA-Klassifikation höher eingestuft. Das postoperative Sterblichkeitsrisiko ist demnach erhöht. Bei den von uns untersuchten perioperativ Verstorbenen wiesen 80% eine ASA Klassifikation von ASA 3 oder ASA 4 auf. Demnach kann geschlossen werden, dass mit einem erhöhten Risikoprofil auch eine erhöhte Sterblichkeit einhergehen kann. Hinzugezogen werden müssen dabei jedoch auch Faktoren wie: Lebensalter, Operationsverfahren oder Operationsergebnis. Eine isolierte Betrachtung allein nach dem Risikoprofil ist demnach unzureichend aussagekräftig. Metabolische Erkrankungen haben einen Einfluss auf die Auswahl der Operationsverfahren – Adipositas kann limitierend für bestimmte operative Zugangswege sein (laparoskopisch versus offen). Ein schlecht eingestellter Diabetes mellitus gilt als möglicher Verursacher von Wundheilungsstörungen bzw. -verzögerungen [86]. Insofern spielt das jeweilige Risikoprofil von Patienten für jede Therapieentscheidung eine wichtige Rolle (sowohl chirurgisch als auch internistisch).

In den Untersuchungen hat der Risikofaktor „Adipositas“ (2007-2009 vs. 2010-2013) signifikant abgenommen. Inwiefern dies die Realität abbildet, ist ungeklärt. In einer Gesellschaft, in welcher das metabolische Syndrom eine zunehmende Rolle spielt [87], wäre eine Zunahme von Adipositas als Risikofaktor zu erwarten gewesen. Dies bilden die vorliegenden Daten jedoch nicht erwartungsgemäß ab.

Untersuchungen zur Therapie des GIST fanden unter verschiedenen Gesichtspunkten statt. Zunächst wurde die Dringlichkeit der operativen Versorgung betrachtet. In 92,5% der Fälle fanden operative Eingriffe elektiv statt. Dies lässt auf eine frühzeitige Diagnostik und einen entsprechenden, durch den Tumor nicht vital bedrohten Gesundheitszustand (beispielsweise durch Perforation bei ausgedehntem Tumor) der Patienten annehmen. Diese Annahme bestätigt sich durch weiterführende Daten, welche ein kuratives operatives Vorgehen in 97,1% der Fälle beschreibt. GIST-Notfall-Operationen sind also die Ausnahme.

Für das chirurgische Vorgehen ist der jeweilige Mutationsstatus des Patienten, welcher im Fokus zahlreicher Forschungen steht, von besonderer Relevanz. Inwiefern beeinflusst die Genexpression das Wachstum und die Rezidivhäufigkeit? Sind daraus Schlüsse zu ziehen, welche operativen Verfahren sich in welchem Mutationsstatus besser eignen als andere? Sind Unterschiede im Outcome bei

gleichen operativen Verfahren aber unterschiedlichem Mutationsstatus zu erwarten? Entsprechende Vermutungen konnten im Langzeitüberleben unserer Studie nicht bewiesen werden. Eine detaillierte Auseinandersetzung mit den molekulargenetischen Forschungen ist nicht Thema dieser Arbeit. Dennoch sollte der mögliche Einfluss des Mutationsstatus auf ein angepasstes operatives Vorgehen (größere Resektionsabstände, standardisierte Lymphadenektomie bei bestimmtem Mutationsstatus) Bestandteil zukünftiger Analysen sein, je nach Erkenntniszugewinn gegebenenfalls auch als Handlungsempfehlung im Rahmen der ESMO-Guidelines etabliert werden.

Weitere, das operative Vorgehen beeinflussende, Faktoren sind die Tumorgröße und die tumorspezifischen Eigenschaften (feste Kapsel, seltene Metastasierung, gute präoperative Detektionsmöglichkeiten durch radiologische Verfahren).

Unter Berücksichtigung des für den individuellen Kasus optimalsten Therapiekonzeptes (hier thematisch insbesondere der Wahl des operativen Vorgehens) positionieren sich die ESMO Guidelines nicht stringent. In der Auflage von 2014 heißt es lediglich, dass laparoskopische Verfahren in jedem Fall nur dann anzuwenden sind, wenn die Prinzipien und Gründlichkeit der onkologischen Chirurgie garantiert werden können [42, 50]. Angaben zu einzuhaltenden Sicherheitsabständen fehlen gänzlich. Einzig die pathologische Aufarbeitung und das Ziel der Resektion im Gesunden (R0) wurde deutlich benannt.

Die erfassten Daten zeigen, dass minimalinvasivere Verfahren nach Einführung der ESMO Guidelines in der untersuchten Population nur einen unwesentlichen Anstieg in der Anwendung (in den von uns untersuchten Zeiträumen 2007-2009 vs. 2010-2013) finden. Mit durchschnittlich 68,3% war die Laparotomie in den Untersuchungszeiträumen der operative Zugangsweg der Wahl, endoskopische Tumorsektionen stellen noch immer die Ausnahme dar. Laparoskopische Verfahren liegen im Bereich von 26,4%, jedoch weit unter den Laparotomien. In anderen operativen Zentren haben sich laparoskopische Verfahren weitestgehend als etabliert herausgestellt (siehe Abb. 39) und weisen einen deutlicheren Anstieg auf, als es in unserer Studie der Fall war [88, 89]. Inwiefern dies auf die Einführung (der wenig eindeutigen ESMO-Guidelines) zurückzuführen, oder Zeichen eines allgemeinen Trendes und Fortschrittes ist, bleibt offen.

Deutlich wird jedoch, dass es noch eine Diskrepanz zwischen den in den Guidelines empfohlenen, eher minimalinvasiveren Verfahren (sofern lokal realisierbar) und den in der Realität oft noch stattfindenden größeren, invasiveren Eingriffen, besteht.

Inwiefern in den Jahren nach 2013 eine weitere Entwicklung hin zu minimalinvasiveren Verfahren stattgefunden hat, ist den dargestellten Daten nicht zu entnehmen. In der Auseinandersetzung mit der Thematik und mit Blick auf die eigenen klinischen Tätigkeiten und Entwicklungen erwarte ich einen weiteren Positivtrend hin zu laparoskopischen Verfahren. Eine entsprechende Darstellung sollte

daher durch anhaltende Datenerfassungen angestrebt werden, um den weiteren Trend verfolgen zu können.

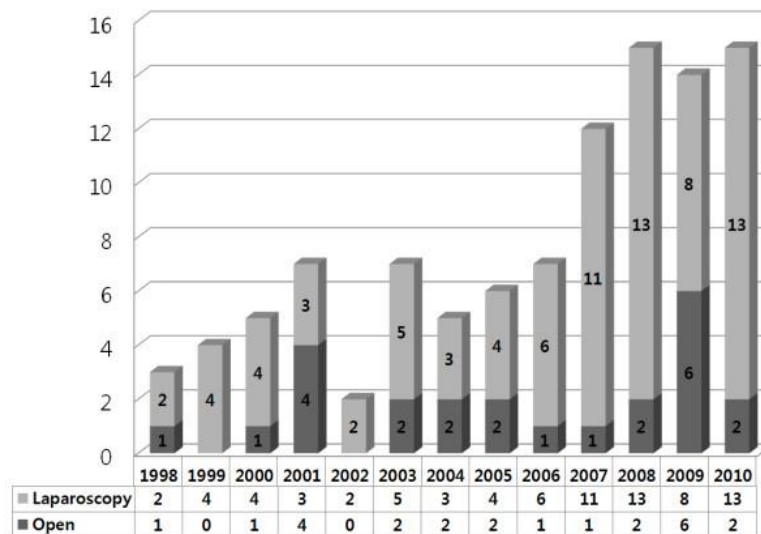


Abb. 39: Yearly operative trends for primary gastric gastrointestinal stromal tumor (GIST). The numbers of laparoscopic resections has increased annually since 2007 (nach [90])

In den untersuchten Patientenfällen wird jedoch deutlich, dass es einen Trend zu weniger radikalen Operationsverfahren gibt. Hierbei nimmt die lokale Magenvollwandresektion (Keilresektion) mit 55,2% einen erheblichen Anteil ein, gefolgt von endoskopisch-laparoskopischen Verfahren. In den Jahren 2007-2013 nehmen radikale Verfahren wie die totale Gastrektomie in unserer Studie signifikant ab (von 10% auf 4,5 %). Insgesamt rücken minimalinvasive Operationsverfahren zunehmend in den Fokus der Operateure. Der Trend entfernt sich von allzu ausgedehnten Tumorresektionen (beispielsweise Gastrektomien) [59, 90, 91] (siehe Abb. 39 sowie Anlage 12). Als limitierender Faktor ist an dieser Stelle die Tumorgröße zu benennen. Vergleiche zwischen laparoskopischen und offenen Verfahren zeigen, dass eine Differenzierung nach der Tumorgröße zur Betrachtung des Outcome sinnvoll sein kann. Patienten mit größeren Tumoren (5-10cm) zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede im 5-Jahres-Überleben [90]. Die Forschungsgruppe um Sahoo et al. beschrieb für die minimalinvasive operative Versorgung von kleinen bis mittelgroßen GIST-Tumoren ein besseres Outcome gegenüber früheren Eingriffen via Laparotomie „[...] minimally invasive approach, has a better outcome and brings a uniformity in laparoscopic management of GIST“ [92]. Dies zeigt, dass eine größere Tumorgröße nicht automatisch mit invasiveren Verfahren verbunden sein muss. Eine minimalinvasive Versorgung bietet daher zumindest keinen Nachteil in der Versorgung größerer Tumoren. Für kleinere bis mittelgroße Tumoren ist ein besseres Outcome nach minimalinvasiveren Maßnahmen beschrieben.

Daher können laparoskopische Therapieverfahren als akzeptable operative Zugangswege der Wahl dienen, sogar als Verfahren für größere Tumoren (größer 5 cm) gewählt werden [90]. Mögliche laparoskopische Zugangswege sind Anlage 12 zu entnehmen.

Eine entsprechende Überlebensanalyse hat im Rahmen dieser Dissertation nicht stattgefunden, ist jedoch ein möglicher Ansatz weitergehender Analysen.

Zu den häufigsten intraoperativen Rekonstruktionsverfahren, im Rahmen ausgedehnterer Resektionen, gehört die Rekonstruktion nach Y-Pouch (64,4% der Rekonstruktionen). Entsprechende Hinweise in der Literatur zur Vorgehensweise anderer Chirurgen lassen sich nicht darlegen. Es finden sich überwiegend Artikel und Case-Reports, die sich mit der „Zufallsdiagnose“ gastraler GIST im Rahmen anderer resezierender Verfahren befassen [91, 93, 94], jedoch keine allgemeinen Aussagen zur Auswahl bestimmter Operations- bzw. Rekonstruktionsverfahren für bestimmte Lagevariationen von GIST zulassen.

Multiviszerale Resektionen im Rahmen lokal fortgeschrittener GIST Tumoren stellen insgesamt die Ausnahme dar (12,8%). Zumeist werden GIST Tumoren zu einem früheren Zeitpunkt detektiert (Tumorgröße zum Diagnosezeitpunkt im Mittelwert zwischen 5-7cm), sodass eine Tumorausdehnung auf andere Organe noch nicht vorliegt [95]. In Fällen der erweiterten Tumorausdehnung spiegelt die anatomische Lage in direkter Nähe zum Magen eine entscheidende Rolle und zeigt sich, wie zu erwarten, auch in den erhobenen Daten. Demnach gehören an erster Stelle zu den resezierten Organen die Milz (4,9%) sowie das angrenzende Kolon (3,6%), selten auch Leber und Pankreas (links). Weitere Organe waren vernachlässigbar selten betroffen. Multiviszerale Resektionen „[91, 93, 94] may be required to achieve negative margins in patients with large GISTs, and can be performed with acceptable morbidity and mortality“ [95]. Eine ausgedehnte Lymphadenektomie ist aufgrund der seltenen Aussaat in das Lymphozytäre System im Rahmen von Tumorresektionen gastraler GIST nicht notwendig [96, 97].

Aufgrund der sehr häufigen elektiven operativen Eingriffe zur Tumorresektion bei gastralen GIST's, sowie der sehr begrenzten Tumorausdehnung und -abkapselung, stellen intraoperative Komplikationen eher eine Ausnahme dar. Es wurden nur in 4,5% der Fälle nicht vorhergesehene intraoperative Besonderheiten registriert. Intraoperative Milzverletzungen (2,3%) sind a.e. mit der anatomischen Nähe zum Magen begründet.

Eine, wie oben beschriebene, Metastasierung in das Lymphsystem ist eine absolute Rarität. Weiterhin werden gastrointestinale Tumoren des Magens häufig in einem frühen Stadium mit begrenzter Tumorgröße diagnostiziert und reseziert. Durch die tumortypischen Eigenschaften (Tumorkapsel) ist eine Resektion im Gesunden in 96,5% der Fälle gegeben. Bei Ausdehnungen in größerem Ausmaß finden sich auch seltene Fälle von R2-Resektionen (Restbestände größerer, makroskopisch detektier-

barer Tumorreste konnten nicht vollständig entfernt werden – Klassifikation siehe Anhang). Darunter befinden sich auch solche Patienten, die von einer makroskopischen Tumormetastasierung betroffen sind (a.e. in die Leber 2,1%). In der Literatur finden sich Angaben zu einer R0-Resektion von nahezu 100% [59]. Die im Rahmen dieser Arbeit beschriebenen Daten beziehen sich jedoch nicht auf intraoperative Angaben des Operateurs, sondern auf postoperative histopathologische Angaben. In jedem Fall wird deutlich, dass eine Resektion im Gesunden in den allermeisten Fällen gegeben ist. Dies bestätigen auch die in unserer Studie ausgewerteten Daten zum intraoperativen Schnellschnitt. Hat dieser stattgefunden (31%) und sich als positiv herausgestellt (3,6%) erfolgte in 80% der Fälle eine sofortige Nachresektion bis ins nachweislich Gesunde. Demnach wird der Maxime der ESMO-Guidelines – stets die Resektion im Gesunden anzustreben – auch in der Praxis entsprochen.

Von besonderem Interesse für den Chirurgen sind die allgemeinen und vor allem auch operationsbezogenen Komplikationen, welche den Erfolg/ Misserfolg einer operativen Strategie und als mögliche Konsequenz auch ein Umdenken und künftiges Handeln beeinflussen. In 15% der Fälle traten *allgemeine* Komplikationen auf. Hierunter sind vor allem respiratorische Genesen zu verzeichnen: Pneumonien (4,4%), Pleuraergüsse/ Atelektasen (2,4%), daneben sind u.a. auch kardiale Komplikationen (3,2%) und Harnwegsinfekte (2,3%) anzuführen. Inwiefern diese in direktem Zusammenhang zur Operation bestehen oder im jeweiligen persönlichen Risikoprofil begründet liegen, kann nicht unterschieden werden. Insgesamt kam es (2007-2013) in 85% der Fälle zu keinen Komplikationen. In der Differenzierung der Untersuchungszeiträumen (2007-2009 vs. 2010-2013) zeigte sich insgesamt jedoch eine signifikante Zunahme (11,5% Patienten mit Komplikationen versus 17,1% Patienten mit Komplikationen). Während die o.g. Differenzierungen (pulmonal, kardial, organisch) keinen signifikanten Anstieg verzeichneten, zeigte sich einzig eine statistisch bedeutsame Zunahme renaler Problematiken.

Neben den allgemeinen Komplikationen (oft in Abhängigkeit vom jeweiligen Gesundheitszustand des Patienten) standen operationsbezogene Komplikationen im Fokus meiner Untersuchung.

Von größerem chirurgischem Interesse sind die operationsbezogenen Komplikationen. Nur in wenigen Fällen (über 10%) traten diese auf. Häufig betraf dies Folgen wie Wundinfektionen, Passagestörungen, das Auftreten eines Ileus, Anastomoseninsuffizienzen sowie Fistelbildungen. Die Anzahl der Relaparotomien (4,7%) erfolgte in erster Linie aufgrund von Wundinfektionen, Platzbäuchen sowie OP-pflichtigen Nachblutungen. Vor allem Passagestörungen, Nachblutungen und das Auftreten eines Ileus werden in der Literatur ebenfalls als häufige operationsbezogene Komplikationen (sowohl beim laparoskopischen als auch offenen Vorgehen) beschrieben (siehe hierzu „Complications that required surgical or endoscopic intervention“ Anlage 13) [59, 96].

In Zusammenschau der dargelegten Ergebnisse zeigt sich, dass sowohl laparoskopische, endoskopische, als auch offene chirurgische Verfahren in unterschiedlichem Ausmaß Anwendung finden [59,

90, 91]. Eine Überlegenheit bezüglich des Outcome und postoperativer Komplikationen (bei laparoskopischen Verfahren allgemeine Vorteile: kürzere Verweildauer, weniger Wundfläche, weniger Blutverlust, schnellere Mobilisierung [59]) minimalinvasiver oder offener Verfahren konnte, je nach Tumorgröße und Lage (vor allem für kleine bis mittelgroße Tumoren) von verschiedenen Zentren herausgearbeitet werden [ebenda].

In den Daten unserer Studie zeigt sich ebenfalls ein Trend zu weniger radikalen Eingriffen (beispielsweise Abnahme von totalen Gastrektomien). Komplikationen treten in beiden Verfahrensweisen auf. Auch hier lässt sich kein Garant für ein komplikationsloseres Outcome aufzeigen. Deutlich wird, dass die Tumorgröße und die Lokalisation (Hinweis auf Milzverletzungen und Multiorganresektionen) jeweils richtungsweisend für das jeweilig eingesetzte Operationsverfahren sind und beide Herangehensweisen radikale Tumorresektionen erlauben (sofern die anatomischen Bedingungen zur Anwendung erfüllt sind). Es zeigt sich jedoch auch, wie verschieden die Herangehensweisen sind, und dass entsprechende Standards bisher nicht existieren: „The development of optimal solution based on tumor localization and topographic anatomy will allow us to improve safety and reliability of the treatment“ [59]. Rendezvous-Verfahren finden in der Praxis bisher wenig Anwendung. Hier liegt ein mögliches Potenzial zur Implementierung neuer Operationsstandards für lokal begrenzte GIST-Tumoren. Insgesamt unterstreichen die dargelegten Ergebnisse die Notwendigkeit einer Konkretisierung und Handlungsempfehlung in den Guidelines. Diese bleiben in Ihrer Funktion als Orientierungshilfe für ein individualisiertes Vorgehen sehr oberflächlich, bekräftigen vor allem auf eine bestimmte Tumorgröße bezogene Empfehlungen. Der allgemeine Forschungstrend (Mutationsstatus, neue operative Techniken etc.) wird darin nur defizitär bis unzureichend behandelt. Mit der Entscheidung zum operativen Vorgehen wird der Chirurg weitestgehend „alleine“ gelassen, betrachtet man darüber hinaus die Komplexität dieser Tumorentität. Dass auch dies in den Fokus des Chirurgen rückt, wird durch eine zunehmende Anzahl von Veröffentlichungen verschiedener Arbeitsgruppen, die sich mit der operativen Versorgung von GIST befassen, deutlich [8, 13, 59, 79, 98].

Die Betrachtung der Abgangsart der Patienten zeigt, dass 96,1% bei stabilem Allgemeinzustand postoperativ in eine ambulante Weiterbehandlung entlassen werden konnten. In 1,6% der Fälle (10 Patienten) erfolgte die Benennung „Tod“ als Abgangsart. Es stellt sich hierbei die Frage, was die Ursache des Versterbens darstellte. Gibt es einen Zusammenhang zum Allgemeinzustand (ASA), zum Lebensalter, zur Planbarkeit des operativen Verfahrens, zum Verfahren an sich oder zur Tumorausdehnung? Um dies herauszufinden, wurden die entsprechenden Patienten im Ergebnisteil (Tabelle 30) näher betrachtet. Deutlich wurde, dass die Verstorbenen unter meist schweren Allgemeinerkrankungen litten und ein fortgeschrittenes Lebensalter aufwiesen. Im Bezug auf das Operationsverfahren, die Elektivität des Eingriffes oder die Tumorresektion konnten sich keine Häufungen erkennen lassen, sodass die Zahl der Verstorbenen im hohen Lebensalter und einer Multimorbidität mit eingeschränk-

tem präoperativen Allgemeinzustand begründet liegt. Konkrete Aussagen zur (perioperativen) Letalität sind in der Literatur kaum zu finden. Arbeitsgruppen, welche Patienten aus verschiedenen Zentren untersuchten, beschrieben eine perioperative Letalität von 0% [59]. Die meisten Studien geben jedoch nur Zahlen zum 2-5-jährigen Überleben an [13, 27, 98]. Aufgrund der Seltenheit der Tumorität und dem breiten Spektrum der Tumorzusammensetzung sind Angaben über das postoperative Outcome schwer zu beziffern [98]. Die 5-Jahres Überlebensraten hängen von verschiedenen Faktoren ab (Tumorgröße, Lokalisation, Mitoserate) [80, 98–100]. Es lassen sich in der Literatur Angaben mit 40-90%-iger 5-Jahres-Überlebensrate aufzeigen [ebenda].

In der weiteren Betrachtung der vorliegenden Daten spielen die spezifischen Tumorcharakteristika von GIST's eine besondere Rolle. Haben sich in den Untersuchungszeiträumen (vor und nach ESMO-Guidelines) spezifische Unterschiede hinsichtlich der Überlebensraten ergeben?

Zunächst erfolgt die Betrachtung der Malignitätskriterien (Einteilung nach: malignem, unsicher malignem und benignem GIST). Die entsprechenden Einstufungskriterien sind dem Anhang zu entnehmen (Anlage 9). Deutlich wurde, dass jene Tumoren, welche von 2007-2009 als solche mit „unsicherem malignem Potential“ bezeichnet wurden, signifikant abnahmen (von 33,3% fallend auf 21,3 %). Simultan nahmen GIST Tumoren mit der Einstufung „benigne“ signifikant zu (41,2% vs. 49,8%). Jene, welche als „maligne“ eingestuft wurden, blieben nahezu gleich. Eine mögliche Ursache dieser sich unterschiedlich entwickelnden Charakterisierungen könnte in Zusammenhang mit den ESMO-Guidelines stehen. Eine diffizilere, besser definierte, Klassifizierung sowie geschärfte Sensibilität für die Einteilung könnte eine mögliche Ursache für die veränderte Datenlage vor und nach Einführung der Guidelines sein [41, 49].

Zur allgemeinen Risikoeinschätzung dient unter anderem die Mitoserate einer Raumforderung. Diese wird in HPF (high power fields) gemessen. Eine Darstellung der Einteilung des Risikos unter anderem nach der Mitoserate (nach Miettinen [101]) sowie die UICC Klassifizierung findet sich in Anlage 14 & 15.

Die Mitoserate zeigt sich in unserer Studie mit 74,2% kleiner gleich $\leq 5/50$ HPF im niedrigen Bereich. 15,8 % der Tumoren hatten mittlere Teilungsraten (6-10/50 HPF) und nur 10,0 % hohe Mitoseraten ($>10/50$ HPF). Im Zusammenhang mit der jeweiligen Tumorgröße können nun definitive Klassifikationen vorgenommen werden. Einzig kleine Tumoren ($<2\text{cm}$) mit niedriger Mitoserate ($\leq 5/50$ HPF) zeigen eine Unwahrscheinlichkeit zum klinischen Progress [17] und stellen somit die „beste Kombination“ dar [8]. Der überwiegende Anteil der untersuchten Patienten zeigte eine niedrige Mitoserate. Beschreibungen anderer Untersuchungen in der Literatur zeigen, im Gegensatz zur untersuchten

Population, häufig eher Patienten mit höheren Teilungsraten [2, 84, 102]. Die Differenz der untersuchten Patienten zu denen in der Literatur scheint daher zufällig und ist nicht quantifizierbar.

Angaben zur Infiltration in Lymphknoten sind, wie bereits diskutiert, die Ausnahme. Im Rahmen der durchgeführten Studie wurden diese untersucht und mögliche Zusammenhänge zu weiteren Tumoreigenschaften ermittelt. Nach UICC Klassifikation gehen seltene Lymphknotenbefälle mit dem höchsten Progress-Risiko einher.

Im Rahmen der auswertbaren Daten zeigte der überwiegende Anteil der Patienten keine Tumorstreuung in das Lymphsystem. In absteigender Reihenfolge wurden (wie aufgrund der tumorspezifischen Eigenschaften von GIST zu erwarten war) Angaben für die Items N1 (2,9%)-N3 (1,2%) gemacht (Erläuterungen zur Kategorisierung siehe Anlage 11). Reichardt et al. gehen davon aus, dass potenziell jeder GIST (auch mit niedrig eingestuftem Risikoprofil) als „maligne“ angesehen werden sollte. Gängige Klassifikationssysteme (u.a. Lewin 1989) [103] beschreiben GIST-Tumoren jedoch als „Benigne“, wenn sich beschriebene Risikofaktoren verneinen lassen. Auch hier sollte ein besonderes Augenmerk auf eine regelmäßige Überarbeitung und Etablierung von – auch gängigen und bewährten – Risikoklassifikationssystemen erfolgen. Auch dies sehe ich als eine der Aufgaben des Gremiums der ESMO-Guidelines. Entgegen Darstellungen verschiedener Forschungsgruppen [27, 80, 98, 100], welche einen Zusammenhang von Tumorgröße und Lymphknotenbefall eruierten, lassen sich in unserer Studie keine derartigen Nachweise erbringen. Kritisch zu betrachten ist an dieser Stelle jedoch die geringe Patientenfallzahl, welche für dieses Item zur Analyse bereitstand und eine damit verbundene eingeschränkte Aussagekraft der Ergebnisse.

Ein weiterer wichtiger Faktor der Tumorklassifizierung stellt die Streuung von Tumorzellen in weitere Organe dar (M-Kategorie – siehe Anhang TNM Klassifikation). Auf eine Darstellung der Korrelation zur Tumorgröße wurde in diesem Fall verzichtet, da zu wenige Angaben vorlagen. Insgesamt hatten mit 77,9% die meisten Patienten keine Fernmetastasen. Auch in diesem Punkt besteht ein Zusammenhang zur Tumorgenese (selten metastasierend, gut abgekapselt). Die Angaben bestätigen daher die eingangs diskutierten Tumoreigenschaften [8, 9, 27].

Die R-Klassifikation beschreibt die Radikalität eines onkochirurgischen Eingriffs und ermöglicht mit der Klassifikation R1 und R2 Aussagen zu postoperativen Tumorresiduen. In über 90% der Fälle erfolgte eine R0-Resektion im Gesunden. Andere Zentren beschreiben in der Literatur radikale R0-Tumorresektionen in 100% der Fälle [59]. Auch die Guidelines beschreiben das Anstreben einer R0-Resektion als Ziel. Aktuell gibt es keine eindeutigen Angaben der einzuhaltenden Resektionsränder. Empfehlungen gehen von einem ausreichenden Sicherheitsabstand von 1-2 cm aus [8]. Trifft dies auf jeden möglichen Mutationsstatus, Rezidive, verschiedene Histopathologien gleichermaßen zu? Eine

Auseinandersetzung auch mit den Auswirkungen der molekulargenetischen Erkenntnisse und entsprechenden Konsequenzen zur Notwendigkeit einer fallbezogenen Radikalität der Resektion ist bis dato nicht ausreichend erfolgt. Einheitliche Richtlinien zum operativen Vorgehen können helfen, objektivierbare Ergebnisse zu erzeugen. Nur standardisierte Verfahren und Vorgaben für Therapiescheidungen können ein Maximum an Patientensicherheit bieten. Entscheidungsbäume können weiterhin entsprechende Individualisierungen bei der Entscheidungsfindung, je nach pathohistologischem Befund, bieten.

Mit dem ersten erfolgreichen Therapieversuch einer GIST-betroffenen Patientin im Jahr 2000 [104] und der anschließenden Zulassung von Imatinib als Tyrosinkinaseinhibitor im Rahmen von GIST Erkrankungen im Jahre 2001 wandelte sich die therapeutische Herangehensweise deutlich. Zunächst wurden Patienten mit fortgeschrittenem, nicht R0-resektablen Tumoren mit Imatinib behandelt. Zunehmend hielt das Medikament jedoch auch als adjuvante Therapie für weniger fortgeschrittene Tumorleiden Einzug in die Standardtherapie [105]. Die ESMO-Guidelines befürworteten eine adjuvante Behandlung mit dem Tyrosinkinasehemmern bei Hochrisikopatienten, intraoperativer Tumorruptur, Metastasierungen und Inoperabilität deutlich. Einige Studien berichten, dass die Einführung des Wirkstoffes die mediane Überlebensdauer nach Diagnosestellung von 19 Monaten um das 2,5 fache (auf 4,5 Jahre) erhöhte [56, 106]. Inwiefern dieser Positivtrend einzig auf die Einnahme des Wirkstoffes zurückzuführen ist bzw. welche anderen beeinflussenden Faktoren die Entwicklung verursachten (andere Operationstechniken, bessere Nachsorge, qualitativ hochwertigere Diagnostik, zunehmende Früherkennung und damit verbundene kleine Größe von Tumoren), ist kritisch zu hinterfragen. In Skandinavien hat die `Scandinavian Sarcoma Group` in einem Review die Ergebnisse einer jahrelangen Imatinib-Therapie zusammengefasst. Hier wird ebenfalls bestätigt, dass unter der adjuvanten Imatinib-Gabe eine längere Rezidivfreiheit erreicht werden konnte, sich die Chemotherapie jedoch nicht auf das Gesamtüberleben auswirkte [107]. Verschiedenen Arbeitsgruppen setzten sich ebenfalls mit dem Thema der neoadjuvanten Therapie auseinander [13, 105]. In Ihrer prospektiven, multizentrischen Studie beschrieben Eisenberg et al. [108] erstmals den erfolgreichen präoperativen Einsatz von Imatinib. Die Gruppe um Yacob et al. [ebenda] differenzierte in ihrer Publikation zwischen neoadjuvanter Therapie (Tumorreduktion für bessere Operabilität) und adjuvanter Therapie mit Imatinib. Auch hier werden Therapieerfolge dargelegt, und eine signifikante Tumormassenreduktion sowie längere Rezidivfreiheit unter Imatinib bestätigt. Fraglich bleibt auch hier, ob für die Rezidivfreiheit einzig der Tyrosinkinasehemmer verantwortlich gemacht werden kann, schließlich unterscheiden sich die zu Beginn des Absatzes beschriebenen Erfolgsaussichten zu einem längeren Gesamtüberleben von den Erfahrungen anderer Forschungsgruppen. Einzig die Rezidivfreiheit wird durch alle oben genannten Arbeitsgruppen gleichermaßen positiv bewertet.

In Fällen eines sehr kleinen Tumors ($\leq 2\text{cm}$) mit geringem Risikoprofil kann auf eine chemotherapeutische Therapie verzichtet werden (laut Empfehlung), einzig reseziert oder einer 'watch and wait'-Strategie gefolgt werden. Insgesamt gibt es klare Handlungsempfehlungen zum Einsatz von Imatinib (siehe Abb. 10) [44]. Im Rahmen der von mir untersuchten Studie konnte keine statistische Aufschlüsselung der mit einer Chemotherapie behandelten Patienten erfolgen (zu geringe Patientenzahl). Hier sollte in Erwägung gezogen werden, dass der Einsatz des Medikamentes insgesamt eher selten erfolgt (frühe Diagnosen, kleine, gut operable Tumoren). Neoadjuvante Therapien stellen in dem von mir untersuchten Patientengut eine absolute Rarität dar. Die Frage nach einer möglichen Behandlungsoptimierung durch den vermehrten neoadjuvanten Einsatz von Imatinib (längere Rezidivfreiheit, besseres operatives Ergebnis) konnte somit nicht beantwortet werden. Ich sehe insgesamt auch Schwierigkeiten in der zukünftigen Erfassung solcher Daten. Hierzu ist im Rahmen einer Studie eine intensivere Zusammenarbeit mit onkologischen Praxen, Hausärzten und ambulanten Einrichtungen notwendig. Ideal wäre der Ausbau entsprechender Zentren mit einer standardisierten Datenerfassung und -weiterleitung. So könnte es gelingen, den tatsächlichen Effekt eines besseren Outcome auf seine verursachenden Faktoren (Operation, Chemotherapie) herunterzubrechen und verschiedene Behandlungskonzepte evidenzbasiert zu vergleichen.

Die im Ergebnisteil dargestellten Überlebenskurven der Jahre 2002 vs. 2007-2013 zeigten keinen signifikanten Unterschied, das mediane Überleben betreffend (Überleben nach 60 Monaten: 80% für 2002 vs. 77,4% für 2007-2013). Die Annahme, dass die zunehmende Etablierung von Imatinib auch in der untersuchten Population einen signifikanten Überlebensvorteil erreichte (2002 vs. 2007-2013), zeigte sich in unserer Studie – entgegen anderer in der Literatur beschriebener Erfahrungen – jedoch nicht. Weiterhin gilt es, mögliche Nebenwirkungen und deren Auswirkungen auf die Überlebenszeit durch die Therapie mit Imatinib zu bedenken. In der Literatur werden Fälle beschrieben, in denen ältere Patienten insgesamt ein schlechteres Outcome unter der Tumorthherapie (operativ, medikamentös) haben (im Zusammenhang mit den individuellen Widerstandskräften und Comorbiditäten). Bei älteren Tumorpatienten (>75 Jahre) führten in einer von Farag et al. veröffentlichten Studie medikamentenassoziierte Nebenwirkungen in 32,7% der Fälle zu einer Unterbrechung der Imatinib-Therapie. Dem stand eine Abbruchquote gleicher Begründung für jüngere Patienten (<75 Jahre) nur in 5,1% gegenüber [109]. Auch das mediane progressfreie Intervall wies für ältere Patienten nur 24 gegenüber 33 Monaten für jüngere Patienten auf. Das mediane Überleben für Ältere bei 34 Monaten gegenüber 59 Monaten. Diese Unterschiede wurden als signifikant beschrieben [109].

Auch an dieser Stelle wird deutlich, dass die Therapie von GIST Patienten von unterschiedlichen Faktoren abhängt. Die jeweilige Morbidität, das Lebensalter sowie die tumorspezifischen Eigenschaften stellen dabei die wichtigsten, in einer spezifischen Entscheidung eines Therapieverfahrens münden-

den, Faktoren dar. Unter allen genannten chemotherapeutischen Vorteilen einer Imatinib-Therapie sollten Risiken und Nebenwirkungen nicht außer Acht gelassen werden, stellen sie doch vorwiegend für ältere Patienten nicht selten einen therapielimitierenden Faktor dar.

Überlegungen zur Abhängigkeit des Überlebens von der jeweiligen Tumorcharakteristik, Mutationstypen und Therapien wurden im Rahmen von Kaplan-Meyer Kurven aufgearbeitet.

Weiterhin wurde das Überleben der Populationen 2007-2009 versus 2010-2013 untersucht. Die Intention bestand darin, einen möglichen Überlebensvorteil nach Einführung der Guidelines darzustellen (Vorteile durch allgemeine, strukturierte Behandlungsstrategien). Hier zeigte sich jedoch wider erwartend eine signifikant höhere Sterblichkeit ($p=0.001$) für die letztere Gruppe und somit kein Überlebensvorteil nach Einführung der Guidelines. Von den Erwartungen abweichend und nach vorherigem Nachweis der Homogenität der Untersuchten wurde eine weitere Überlebensanalyse nach R0-Resektion angeschlossen. Auch hier zeigte sich eine signifikant höhere Sterblichkeit der Patienten von 2010-2013, sodass nicht von einer erhöhten Sterblichkeit durch Tumorprogress nach unvollständiger Resektion ausgegangen werden kann. Weiterhin (im Ergebnisteil ausführlich dargelegt) zeigte sich im Gesamten einzig in seltenen Fällen ein signifikanter Unterschied zwischen den Untersuchungsgruppen, sodass von einer Inhomogenität als Ursache des Ergebnisses nicht ausgegangen werden kann. Daher lässt sich die Ursache dieses unerwarteten Ergebnisses (87,3% vs. 66,3% Überleben nach 60 Monaten) nicht eruieren.

In ihrem Review beschrieben Soreide et al. Tumorgrößen von $<2\text{cm}$ in 13% der Fälle und 49% der untersuchten Patienten mit einer durchschnittlichen Tumorgröße von $>5\text{cm}$ [64]. Daher stellt sich die Frage, ob es einen Zusammenhang zwischen dem medianen Überleben und der Tumorgröße von GIST Patienten gibt [29]. Die Kaplan-Meyer-Kurven untersuchten hierbei drei verschiedene, selbst definierte Gruppen, von Tumorgrößen ($<5\text{ cm}$, $5\text{-}10\text{ cm}$ sowie $>10\text{ cm}$). Somit können sich die eigens gewählten Größen und Gruppierungen von denen der Literatur unterscheiden (individuell gewählte Einteilungen der jeweiligen Forschungsgruppen u.a. [75, 110]). Die Annahme, dass Patienten mit größeren Tumoren (und wie eingangs diskutiert auch häufigerer Tumormetastasierung) daher ein geringeres 5-Jahres-Überleben aufweisen, konnte für beide in unserer Studie untersuchten Untersuchungszeiträume nicht entsprechend bestätigt werden. Dennoch zählt eine große Tumorausdehnung zu den Risikofaktoren, die ein erhöhtes Malignitätskriterium bedingen ('high risk factor').

Für Analysen zum 5-Jahres-Überleben von GIST Patienten im Bezug auf das Überleben je nach Mitoserate wurden in drei Gruppen unterteilt ($<5\text{ HPF}$, $6\text{-}10\text{ HPF}$, $>10\text{ HPF}$). Der Annahme eines längeren Überlebens bei geringerer mitotischer Zellteilungsrate liegt ein langsames Tumorwachstum, eine wahrscheinlichere R0-Resektion und somit ein zeitnahe, effektiverer Nachbehandlungsbeginn zu-

grunde. Auch hier stimmen die Literaturangaben nicht in den eigenen Ergebnissen überein. Die 5-Jahres-Überlebensrate zeigt keine signifikanten Unterschiede unter den Gruppen verschiedener Mitoseraten [2]. In unseren Beispielen zeigten Patienten mit hoher Zellteilungsanzahl (>10 HPF) gar eine geringfügig höhere Überlebensrate als jene mit niedriger Mitoserate, was weder den Vorüberlegungen noch den gängigen Literaturangaben entspricht.

Untersuchungen zum Mutationsstatus konnten leider ebenfalls nur von geringem Umfang für die Items Kit Exon 1 und PDGFR erfolgen. Hier zeigte sich, wie in der Literatur bereits beschrieben [22]), eine gering bessere Überlebensrate der Patienten mit PDGFR Mutation gegenüber Patienten mit Kit Exon 11 Mutation. Der wahrscheinliche Überlebensvorteil von Patienten mit Kit Exon 11 Mutation gegenüber Patienten mit der aggressiveren Kit Exon 9 Mutation (hier auch höhere Imatinib-Dosis von 800 mg) konnten im Rahmen der durch uns durchgeführten Studie leider nicht nachgewiesen werden, da eine zu geringe Anzahl von verwertbaren Datensätzen vorlag [2].

Darüber hinaus wurden die durchgeführten immunhistochemischen Analysen und ein möglicher Zusammenhang hinsichtlich der Überlebensraten betrachtet. Hier waren Mehrfachnennungen möglich, sodass verschiedene Konstellationen positiver Ergebnisse möglich wurden. Insgesamt lässt sich für keine der Konstellationen ein Überlebensvorteil bei einer bestimmten Genexpression darstellen (siehe Ergebnisteil). Die Möglichkeit für weitere Nennungen (außerhalb der Vorgaben) nutzten die Studienteilnehmer ebenfalls. Hier wurde sich jedoch auf die häufigsten Konstellationen und Nennungen bezogen, um eine Darstellung zu erleichtern. Als häufigster diagnostischer Marker wurde CD117 benannt (auch c-kit genannt). Ist dieser Marker positiv, kann in den meisten Fällen eine entsprechende Erstlinientherapie mit Imatinib eingeleitet werden. Ein damit besseres Outcome ist in den vorangegangenen Kapiteln (1.3 Tumorgenetik) dargelegt worden. Dieser Marker wird am häufigsten durch gastrointestinale Tumoren exprimiert und weist gute Ergebnisse in der Sensitivität auf [99]. Die Häufigkeit der Nachweise dieses Markers deckt sich mit den Literaturangaben [21, 111]. Weniger häufig werden CD 34 sowie SMA (weniger spezifische Marker) benannt [9]. Falls doch, jedoch meistens bei gleichzeitiger Expression von CD117. Literaturangaben gehen für gastrale GIST von einer 70%-igen Positivität für den Marker CD 34 aus [112]. Dies konnte im Rahmen dieser Arbeit nicht ausreichend nachvollzogen werden. Der neu aufkommende, in seiner Sensitivität dem CD117 ähnliche, Marker Dog-1 hat noch keinen routinemäßigen Einzug in die Diagnostik gehalten (nur wenige Nennungen in meiner Studie).

Das Rezidivrisiko spielt eine wichtige Rolle für das Überleben der erkrankten Patienten. Hierbei wird zwischen „very low“, „low“, „intermediate“ und „high“ unterschieden (siehe Anlage 16 – NIH consensus criteria for risk stratification in GIST). Patienten mit Charakteristiken, welche ein höheres

Risiko beschreiben (größere Tumoren, höhere Mitoserate) weisen ein geringeres 5-Jahres-Überleben (ohne eine Behandlung mit Imatinib) auf [14, 16, 99]. Entsprechende Nachweise im Rahmen der in dieser Arbeit ausgewerteten Studie ließen sich nicht erbringen.

Die in dieser Arbeit dargelegte multizentrische Studie weist zahlreiche Grenzen auf, welche nachfolgend kurz erörtert werden sollen. Zunächst beschränken sich die Datensätze auf eine nur begrenzte Zahl von Patienten je Klinik. Weiterhin wurden einige der untersuchten Schwerpunkte einem im Anhang aufgezeigten Zusatzfragebogen entnommen. Dieser wurde angefertigt, um neben den allgemein im Rahmen der Magenkarzinomstudie erfassten Daten ein spezielleres, auf die spezifischen Eigenschaften von GIST Tumoren angepasstes, Instrument nutzen zu können. Hierbei spielen die postoperative Versorgung der Patienten sowie die (histo)pathologischen Eigenschaften eine herausragende Rolle (Fragebogen siehe Anlage 3). Es konnten 69% (Rücklaufquote der Zusatzfragebögen, welche an die GIST Patienten versandt wurden) Rückmeldungen gesondert eingeholt werden. Leider konnten trotz des insgesamt guten Rücklaufs aufgrund fehlender Angaben oftmals nur unzureichende Aussagen getroffen werden. Es war auffällig, dass vor allem jene Items, welche mit der postoperativen Versorgung sowie (neo)adjuvanten Chemotherapie, im Zusammenhang standen nur lückenhaft beantwortet wurden. Daher sind Analysen der erhofften Ergebnisse zur Wirksamkeit von Imatinib (Nachweis eines gebesserten Outcome) nicht möglich gewesen. Auch über die poststationäre Weiterbehandlung wurden nur unzureichende Aussagen getroffen.

Eindeutigere Angaben konnten zu pathologischen Eigenschaften der Tumoren der untersuchten Patienten gemacht werden. Aussagen zu Tumorgröße, Mutationen, Immunhistochemie und zum Rezidivrisiko wurden gewissenhaft beantwortet – entsprechende Überlebenszeitanalysen im Rahmen der Kaplan-Meyer-Kurven zeigten entgegen den Erwartungen jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten hinsichtlich des Outcome.

In Zusammenschau aller dargelegten Ergebnisse lässt sich feststellen, dass aus chirurgischer Sicht vor allem ein Trend zu weniger invasiven operativen Verfahren zu verzeichnen ist. Auch wenn sich keine signifikanten Ergebnisse darstellen lassen, ist davon auszugehen, dass endoskopische Verfahren in der Zukunft weiter an Bedeutung in der Therapie von gastralen GIST Tumoren zunehmen werden (Rendezvous-Verfahren u.a.). Trotz des Versuches u.a. mit den ESMO-Guidelines einen einheitlichen Konsens in der Therapie der GIST zu schaffen, wird deutlich, dass vor allem die operativen Verfahren weiterhin wenig detailliert bearbeitet und keine konsensuellen Richtlinien geschaffen wurden. Ein möglicher Orientierungspfad zur individuellen Entscheidungsfindung des operativen Vorgehens könnte die nachfolgende Grafik von Tan et al. (2017) [113] vorzeigen (Abb. 40), jedoch sind auch hier die Verfahren bei größeren Tumoren (>5 cm) lediglich als „other treatment“ definiert. Deutlich wird

weiterhin die große Bedeutung endoskopischer Verfahren. Hierbei muss jedoch beachtet werden, dass die Tumorlokalisation in der jeweiligen Studie eine entsprechende Verschiebung von Ergebnissen erzeugen kann. Tumoren im Bereich des Fundus und der großen Kurvatur sind für minimalinvasive Verfahren besser zugänglich. Daher sollte die individuelle Entscheidung des angewandten Verfahrens stets von Lage und Größe des Tumors abhängig gemacht werden. Entsprechende Standards zur Vereinheitlichung des Vorgehens wären sinnvoll, existieren jedoch nicht. Ein möglicher Grund könnten bisher fehlende Langzeitstudien zu den Vor- und Nachteilen der verschiedenen OP-Verfahren sein.

Der Effekt der ESMO-Guidelines ist hauptsächlich in der Wahl der operativen Verfahren erkennbar. Die poststationäre Versorgung der Patienten betreffend (Betreuung durch Klinik, Hausarzt, Onkologen, Selbsthilfegruppen etc.) zeigte sich dagegen sehr heterogen. Auch hier fehlen entsprechende Empfehlungen zur optimalen Patientenversorgung sowie Partizipation (beispielsweise durch Selbsthilfegruppen). Dies kann durch Aufklärung vor allem die Compliance während des Krankheitsverarbeitungsprozesses im Bezug auf die adjuvante Chemotherapie ausbauen. Viele Karzinompatienten sind oft, nach eigener Erfahrung in meinem Berufsleben, mit der Diagnose und den einschneidenden Lebensveränderungen überfordert.

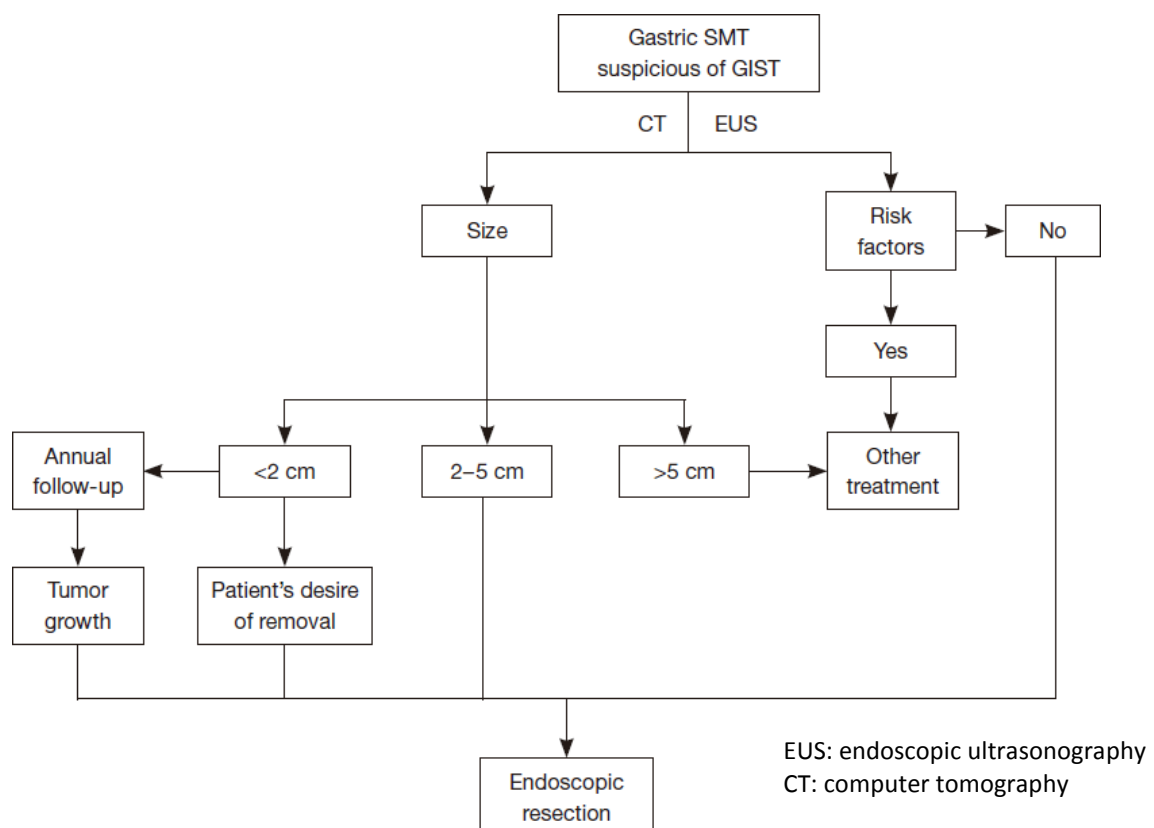


Abb. 40: Möglicher Entscheidungsbaum zur operativen Versorgung gastraler GIST (nach Tan et al. (2017)[113])

Insgesamt wurden im Rahmen der erfassten Daten nur wenige, oft unvollständige, Aussagen zur (neo)adjuventen Therapie mit Imatinib gemacht. Dies liegt in der Fokussierung auf die chirurgische Therapie und dem geringeren Augenmerk auf internistische Therapien. Deutlich wurde, dass unter einer chemotherapeutischen Behandlung auch Nebenwirkungen auftreten können, welche therapielimitierend wirken. Die Einleitung einer Therapie mit dem Thyrosinkinaseinhibitor sollte daher stets eine individuelle Entscheidung darstellen [99]. Vor dem Einsatz im Rahmen der Therapie von GIST bestand bereits eine Zulassung des Medikaments Imatinib (Glivec®) für verschiedene hämatologische Erkrankungen (chronisch-myeloische Leukämie, Philadelphia-Chromosom-positive akute lymphoblastische Leukämie, Myelodysplastische / myeloproliferative Erkrankungen, dem hypereosinophilen Syndroms und/oder der chronischen eosinophilen Leukämie sowie Dermatofibrosarcoma protuberans). Nach der Entdeckung der Wirksamkeit auch für GIST-Patienten im Rahmen einer Untersuchung der Forschungsgruppe um Joensuu et al im Jahr 2001 [104] erfolgte (aufgrund der vorhergehenden Zulassungen) der sofortige Einsatz als Therapiemittel mit „Orphan Drug“-Status (Medikament für seltene Erkrankungen). Diesen Status verlor der Tyrosinkinasehemmer jedoch rasch und entwickelte sich mittlerweile zum Goldstandard in der Therapie gastrointestinaler Stromatumoren. Für das Medikament Imatinib lief 2016 teilweise das Patent aus, bleibt für die Indikation bei GIST jedoch weiterhin bestehen.

Neoadjuvante Chemotherapien stellen die Ausnahme dar, sollten für ältere Patienten zu Gunsten eines weniger invasiven Operationsverfahrens jedoch eine ernstzunehmende Option darstellen.

Zusammenfassend wird deutlich, dass die maßgeblichsten Fortschritte zur Verbesserung der Therapie von GIST Patienten in dem zunehmenden Verständnis der molekularbiologischen Eigenschaften liegen. Auch hier sind die Forschungen nicht am Ende und treiben neue Erkenntnisse über die Tumoreigenschaften und mögliche Therapieansätze voran. Hier ist ein großes Potential zu vermuten, worauf sich auch ein Großteil der Veröffentlichungen konzentrierten. Durch Kenntnisse der Symptomatik, Ähnlichkeiten der Ausprägung (Mutationsstatus, Immunhistochemie, Histologischer Typ) und die damit verbundenen prognostischen Aussagen sowie Standardisierungen durch Guidelines haben sich weitestgehende Behandlungsstandards entwickelt. Vernachlässigt wurden im Rahmen von Behandlungskonzepten die chirurgischen Herangehensweisen. Gerade die Tatsache, dass ein Großteil der GIST-Tumoren in einem gut operablen Stadium diagnostiziert werden, lässt eine entsprechende Notwendigkeit zur weiteren Auseinandersetzung mit der Thematik erkennen. Nicht außer Acht gelassen werden dürfen dabei interdisziplinäre Therapieentscheidungen im jeweiligen Bezug auf spezifische, individuell Tumor- und Persönlichkeitseigenschaften der Betroffenen. Unterschiedliche Ausprägungsmerkmale gehen mit unterschiedlichen Prognosen einher. Eine entsprechende Lebensqualität

sollte zu jedem Zeitpunkt oberste Maxime einer partizipativen, personalisierten Entscheidung darstellen. Eine besondere Herausforderung stellt dabei die relative Seltenheit von GIST-Tumoren dar. Der Ausbau entsprechender Zentren mit einer erhöhten Patientenzahl könnte zukünftige Studien zum Behandlungsverlauf bündeln und erleichtern, entsprechende Langzeitstudien praktikabler realisieren zu lassen.

5 Zusammenfassung

Gastrointestinale Stromatumoren sind eine sehr seltene Tumorentität. Es gibt nur wenige Studien mit großen Fallzahlen. Die Einführung der ESMO-Guidelines im Jahr 2009 stellte den ersten Versuch der Etablierung eines einheitlichen Behandlungskonzeptes und der Definition chirurgischer Standards dar. Die vorliegende Arbeit prüft die Einhaltung dieser Standards in prospektiven, multizentrischen Beobachtungsstudien mit 151 teilnehmenden Kliniken und insgesamt 672 GIST-Patienten (ausschließlich des Magens) für die Jahre 2002 sowie 2007-2013. Ein weiterer Fokus wurde auf die molekulargenetischen Analysen von GIST und deren Konsequenzen für die perioperative Therapie gelegt. Die Resektion von GIST-Tumoren ist weiterhin der Goldstandard. In welcher Form und mit welcher Begleittherapie (Chemotherapie mit Imatinib) dies erfolgen sollte, obliegt einzelnen Fallentscheidungen unter Berücksichtigung des Patientenwillens (Partizipation), des individuellen Risikoprofils sowie den Tumoreigenschaften. Dies beeinflusst Einzelfallentscheidungen im Rahmen von interdisziplinären Tumorkonferenzen. Die Daten ergaben einen deutlichen Trend zu zunehmenden minimalinvasiven Eingriffen, während konventionelle, ausgedehnte Resektionen von 10% auf 4,5% der Fälle zurückgegangen sind.

Die Untersuchung des Langzeitüberlebens im Gruppenvergleich vor und nach Einführung der ESMO-Guidelines (2007-2009 vs. 2009-2013) erbrachte keinen Überlebensvorteil durch die neuen Behandlungsstandards oder die Therapie mit einem Tyrosinkinasehemmer. Perioperativ verstarben ausschließlich multimorbide Patienten in hohem Lebensalter. Die Letalitätsrate betrug 1,7%. Die chirurgische Komplikationsrate lag bei 10,7% (u.a. 29 Relaparotomien).

Die perioperative Therapie hatte im Rahmen dieser Studie noch keine Bedeutung. Imatinib wurde nicht systematisch eingesetzt.

Dieser Arbeit gelang es, einen Einblick in den aktuellen Behandlungsstandard von GIST Patienten in Deutschland zu geben sowie aktuelle Schwächen und mögliche Potenziale aufzudecken. In den letzten Jahren gab es beachtliche Fortschritte in der (molekulargenetischen) Erforschung Gastrointestinaler Stromatumoren. Hieraus ergeben sich Anforderungen für zukünftige Guidelines. Diese stellen ein gutes Grundgerüst für Behandlungsstrategien dar, werden der Komplexität der Tumorentität, auch im Hinblick auf das chirurgische Vorgehen, jedoch aktuell nicht gerecht.

6 Literaturverzeichnis

- [1] CATERINO, Salvatore ; LORENZON, Laura ; PETRUCCIANI, Niccolò ; IANNICELLI, Elsa ; PILOZZI, Emanuela ; ROMITI, Adriana ; CAVALLINI, Marco ; ZIPARO, Vincenzo: *Gastrointestinal stromal tumors: correlation between symptoms at presentation, tumor location and prognostic factors in 47 consecutive patients*. In: *World journal of surgical oncology* 9 (2011), S. 13
- [2] AZNAB, Mozaffar ; AKHMADI, Sayed Mojtaba: *Long-term Results of Adjuvant Imatinib Treatment for Localized Gastrointestinal Stromal Tumors after Surgery*. In: *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP* 19, Nr. 1, S. 39–43
- [3] JUDSON, I. ; DEMETRI, G.: *Advances in the treatment of gastrointestinal stromal tumours*. In: *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 18 Suppl 10, x20-4
- [4] BAUER, Sebastian ; TRÄGER, Georg: *Eine endliche Geschichte : Was Barcelona, verstopfte Mäuse und Tumoren kleiner Kätzchen mit einem kleinen Wunder zu tun haben*. In: *Unikate : Berichte aus Forschung und Lehre* (2012), 42: Translationale Krebsforschung – Auf dem Weg zu neuen Therapien, S. 98–105. URL <http://www.uni-due.de/unikate/archiv.php?eu=042>
- [5] RUSSELL, Liane B.: *The Mouse House: a brief history of the ORNL mouse-genetics program, 1947-2009*. In: *Mutation research* 753 (2013), Nr. 2, S. 69–90
- [6] HUIZINGA, J. D. ; THUNEBERG, L. ; KLÜPPEL, M. ; MALYSZ, J. ; MIKKELSEN, H. B. ; BERNSTEIN, A.: *W/kit gene required for interstitial cells of Cajal and for intestinal pacemaker activity*. In: *Nature* 373 (1995), Nr. 6512, S. 347–349
- [7] HIROTA, S. ; ISOZAKI, K. ; MORIYAMA, Y. ; HASHIMOTO, K. ; NISHIDA, T. ; ISHIGURO, S. ; KAWANO, K. ; HANADA, M. ; KURATA, A. ; TAKEDA, M. ; MUHAMMAD TUNIO, G. ; MATSUZAWA, Y. ; KANAKURA, Y. ; SHINOMURA, Y. ; KITAMURA, Y.: *Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors*. In: *Science (New York, N.Y.)* 279 (1998), Nr. 5350, S. 577–580
- [8] FENDRICH, V. ; BARTSCH, D. K.: *Gastrointestinale Stromatumoren : Diagnostik und Therapie*. In: *Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizin* 85 (2014), Nr. 6, S. 545–556
- [9] MIETTINEN, Markku ; LASOTA, Jerzy: *Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis*. In: *Archives of pathology & laboratory medicine* 130 (2006), Nr. 10, S. 1466–1478
- [10] MULLADY, Daniel K. ; TAN, Benjamin R.: *A multidisciplinary approach to the diagnosis and treatment of gastrointestinal stromal tumor*. In: *Journal of clinical gastroenterology* 47 (2013), Nr. 7, S. 578–585
- [11] MIETTINEN, Markku ; LASOTA, Jerzy: *Gastrointestinal stromal tumors*. In: *Gastroenterology clinics of North America* 42 (2013), Nr. 2, S. 399–415
- [12] LINHARES E, GONÇALVES R, VALADÃO M, VILHENA B, HERCHENHORN D, ROMANO S, FERREIRA MA, FERREIRA CG, RAMOS CDE A, DE JESUS JP.: *Gastrointestinal stromal tumor: analysis of 146 cases of the center of reference of the National Cancer Institute--INCA*. In: *Rev Col Bras Cir*. 2011 (2011), 38(6), S. 398–406

- [13] YACOB, Myla ; INIAN, Samarasam ; SUDHAKAR, Chandran B.: *Gastrointestinal Stromal Tumours: Review of 150 Cases from a Single Centre*. In: *The Indian journal of surgery* 77 (2015), Suppl 2, S. 505–510
- [14] PATEL, Shreyaskumar: *Navigating risk stratification systems for the management of patients with GIST*. In: *Annals of surgical oncology* 18 (2011), Nr. 6, S. 1698–1704
- [15] FLETCHER, CHRISTOPHER D M ; BERMAN, Jules J. ; CORLESS, Christopher ; GORSTEIN, Fred ; LASOTA, Jerzy ; LONGLEY, B. Jack ; MIETTINEN, Markku ; O'LEARY, Timothy J. ; REMOTTI, Helen ; RUBIN, Brian P. ; SHMOOKLER, Barry ; SOBIN, Leslie H. ; WEISS, Sharon W.: *Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach*. In: *Human pathology* 33 (2002), Nr. 5, S. 459–465
- [16] ZHAO, Wen-Yi ; XU, Jia ; WANG, Ming ; ZHANG, Zi-Zhen ; TU, Lin ; WANG, Chao-Jie ; CAO, Hui ; ZHANG, Zhi-Gang: *Evaluation of high-risk clinicopathological indicators in gastrointestinal stromal tumors for prognosis and imatinib treatment outcome*. In: *BMC gastroenterology* 14 (2014), S. 105
- [17] BEHAM, Alexander W. ; SCHAEFER, Inga-Marie ; SCHÜLER, Philipp ; CAMERON, Silke ; GHADIMI, B. Michael: *Gastrointestinal stromal tumors*. In: *International journal of colorectal disease* 27 (2012), Nr. 6, S. 689–700
- [18] REICHARDT, P. ; REICHARDT, A.: *Gastrointestinale Stromatumoren (GIST)*. In: *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 138 (2013), Nr. 40, S. 2013–2016
- [19] MIKAMI, Tetuo ; NEMOTO, Yuta ; NUMATA, Yoshiko ; HANA, Kiyomi ; NAKADA, Norihiro ; ICHINOE, Masaaki ; MURAKUMO, Yoshiki ; OKAYASU, Isao: *Small gastrointestinal stromal tumor in the stomach: identification of precursor for clinical gastrointestinal stromal tumor using c-kit and α -smooth muscle actin expression*. In: *Human pathology* 44 (2013), Nr. 12, S. 2628–2635
- [20] KANG, Yu Na ; JUNG, Hye Ra ; HWANG, Ilseon: *Clinicopathological and immunohistochemical features of gastrointestinal stromal tumors*. In: *Cancer research and treatment : official journal of Korean Cancer Association* 42 (2010), Nr. 3, S. 135–143
- [21] QI, Yijun ; ZHAO, Wendi ; WANG, Zhengguang ; LI, Tuanjie ; MENG, Xiangling: *Tumor Sites and Microscopic Indicators Are Independent Prognosis Predictors of Gastrointestinal Stromal Tumors*. In: *The Tohoku Journal of Experimental Medicine* 233 (2014), Nr. 1, S. 65–72
- [22] DEMATTEO, Ronald P. ; BALLMAN, Karla V. ; ANTONESCU, Cristina R. ; CORLESS, Christopher ; KOLESNIKOVA, Violetta ; MEHREN, Margaret von ; MCCARTER, Martin D. ; NORTON, Jeffrey ; MAKI, Robert G. ; PISTERS, PETER W T ; DEMETRI, George D. ; BRENNAN, Murray F. ; OWZAR, Kouros: *Long-term results of adjuvant imatinib mesylate in localized, high-risk, primary gastrointestinal stromal tumor: ACOSOG Z9000 (Alliance) intergroup phase 2 trial*. In: *Annals of surgery* 258 (2013), Nr. 3, S. 422–429
- [23] SPRINGER (Hrsg.): *Imatinib bei gastrointestinalen Stromatumoren in der Adjuvanz : Neues vom amerikanischen Onkologenkongress zu GIST und fortgeschrittenem RCC*. Heidelberg : Springer, 2011
- [24] EISENBERG, Burton L. ; SMITH, Kerrington D.: *Adjuvant and neoadjuvant therapy for primary GIST*. In: *Cancer chemotherapy and pharmacology* 67 Suppl 1 (2011), S. 8
- [25] HEGER, U. ; WEITZ, J. ; LORDICK, F.: *Indikationen zur prä- und postoperativen Therapie mit Imatinib bei gastrointestinalen Stromatumoren*. In: *Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizin* 79, Nr. 7, S. 630–637

- [26] GOLD, Jason S. ; VAN DER ZWAN, SANNE M ; GÖNEN, Mithat ; MAKI, Robert G. ; SINGER, Samuel ; BRENNAN, Murray F. ; ANTONESCU, Cristina R. ; MATTEO, Ronald P. de: *Outcome of metastatic GIST in the era before tyrosine kinase inhibitors*. In: *Annals of surgical oncology* 14 (2007), Nr. 1, S. 134–142
- [27] ANTOCH, Gerald (Hrsg.); HOHENBERGER, Peter (Hrsg.); REICHARDT, Peter (Hrsg.): *Gastrointestinale Stromatumoren (GIST)*. 1. Aufl. Bremen [u.a.] : UNI-MED Verl, 2006 (UNI-MED SCIENCE)
- [28] DEMETRI, George D. ; MEHREN, Margaret von ; BLANKE, Charles D. ; VAN DEN ABBEELE, ANNICK D ; EISENBERG, Burton ; ROBERTS, Peter J. ; HEINRICH, Michael C. ; TUVESON, David A. ; SINGER, Samuel ; JANICEK, Milos ; FLETCHER, Jonathan A. ; SILVERMAN, Stuart G. ; SILBERMAN, Sandra L. ; CAPDEVILLE, Renaud ; KIESE, Beate ; PENG, Bin ; DIMITRIJEVIC, Sasa ; DRUKER, Brian J. ; CORLESS, Christopher ; FLETCHER, CHRISTOPHER D M ; JOENSUU, Heikki: *Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors*. In: *The New England journal of medicine* 347 (2002), Nr. 7, S. 472–480
- [29] RUTKOWSKI, Piotr ; ANDRZEJUK, Jolanta ; BYLINA, Elżbieta ; OSUCH, Czesław ; SWITAJ, Tomasz ; JERZAK VEL DOBOSZ, ANNA ; GRZESIAKOWSKA, Urszula ; JURKOWSKA, Monika ; WOŹNIAK, Agnieszka ; LIMON, Janusz ; DĘBIEC-RYCHTER, Maria ; SIEDLECKI, Janusz A.: *What are the current outcomes of advanced gastrointestinal stromal tumors: who are the long-term survivors treated initially with imatinib?* In: *Medical oncology (Northwood, London, England)* 30 (2013), Nr. 4, S. 765
- [30] BLANKE, Charles D. ; RANKIN, Cathryn ; DEMETRI, George D. ; RYAN, Christopher W. ; MEHREN, Margaret von ; BENJAMIN, Robert S. ; RAYMOND, A. Kevin ; BRAMWELL, VIVIEN H C ; BAKER, Laurence H. ; MAKI, Robert G. ; TANAKA, Michael ; HECHT, J. Randolph ; HEINRICH, Michael C. ; FLETCHER, CHRISTOPHER D M ; CROWLEY, John J. ; BORDEN, Ernest C.: *Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing the kit receptor tyrosine kinase: S0033*. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 26 (2008), Nr. 4, S. 626–632
- [31] YOON, Dok Hyun ; RYU, Min-Hee ; RYOO, Baek-Yeol ; BECK, Moyeol ; CHOI, Dae Ro ; CHO, Yoojin ; LEE, Jae-Lyun ; CHANG, Heung-Moon ; KIM, Tae Won ; KANG, Yoon-Koo: *Sunitinib as a second-line therapy for advanced GISTs after failure of imatinib: relationship between efficacy and tumor genotype in Korean patients*. In: *Investigational new drugs* 30 (2012), Nr. 2, S. 819–827
- [32] SAPONARA, Maristella ; PANTALEO, Maria Abbondanza ; NANNINI, Margherita ; BIASCO, Guido: *Treatments for gastrointestinal stromal tumors that are resistant to standard therapies*. In: *Future oncology (London, England)* 10 (2014), Nr. 13, S. 2045–2059
- [33] WU, Lile ; ZHANG, Zhongqiang ; YAO, Hongliang ; LIU, Kuijie ; WEN, Yu ; XIONG, Li: *Clinical efficacy of second-generation tyrosine kinase inhibitors in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors: a meta-analysis of recent clinical trials*. In: *Drug design, development and therapy* 8 (2014), S. 2061–2067
- [34] SAWAKI, Akira ; NISHIDA, Toshiro ; DOI, Toshihiko ; YAMADA, Yasuhide ; KOMATSU, Yoshito ; KANDA, Tatsuo ; KAKEJI, Yoshihiro ; ONOZAWA, Yusuke ; YAMASAKI, Makoto ; OHTSU, Atsushi: *Phase 2 study of nilotinib as third-line therapy for patients with gastrointestinal stromal tumor*. In: *Cancer* 117 (2011), Nr. 20, S. 4633–4641

- [35] KIM, Kyu-pyo ; RYU, Min-Hee ; YOO, Changhoon ; RYOO, Baek-Yeol ; CHOI, Dae Ro ; CHANG, Heung Moon ; LEE, Jae-Lyun ; BECK, Mo Youl ; KIM, Tae Won ; KANG, Yoon-Koo: *Nilotinib in patients with GIST who failed imatinib and sunitinib: importance of prior surgery on drug bioavailability*. In: *Cancer chemotherapy and pharmacology* 68 (2011), Nr. 2, S. 285–291
- [36] DEMETRI, George D. ; GARRETT, Christopher R. ; SCHÖFFSKI, Patrick ; SHAH, Manisha H. ; VERWEIJ, Jaap ; LEYVRAZ, Serge ; HURWITZ, Herbert I. ; POUSA, Antonio Lopez ; LE CESNE, Axel ; GOLDSTEIN, David ; PAZ-ARES, Luis ; BLAY, Jean-Yves ; MCARTHUR, Grant A. ; XU, Qiang Casey ; HUANG, Xin ; HARMON, Charles S. ; TASSELL, Vanessa ; COHEN, Darrel P. ; CASALI, Paolo G.: *Complete longitudinal analyses of the randomized, placebo-controlled, phase III trial of sunitinib in patients with gastrointestinal stromal tumor following imatinib failure*. In: *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 18 (2012), Nr. 11, S. 3170–3179
- [37] REICHARDT, P. ; BLAY, J-Y ; GELDERBLOM, H. ; SCHLEMMER, M. ; DEMETRI, G. D. ; BUI-NGUYEN, B. ; MCARTHUR, G. A. ; YAZJI, S. ; HSU, Y. ; GALETIC, I. ; RUTKOWSKI, P.: *Phase III study of nilotinib versus best supportive care with or without a TKI in patients with gastrointestinal stromal tumors resistant to or intolerant of imatinib and sunitinib*. In: *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 23 (2012), Nr. 7, S. 1680–1687
- [38] DEMETRI, George D. ; REICHARDT, Peter ; KANG, Yoon-Koo ; BLAY, Jean-Yves ; RUTKOWSKI, Piotr ; GELDERBLOM, Hans ; HOHENBERGER, Peter ; LEAHY, Michael ; MEHREN, Margaret von ; JOENSUU, Heikki ; BADALAMENTI, Giuseppe ; BLACKSTEIN, Martin ; LE CESNE, Axel ; SCHÖFFSKI, Patrick ; MAKI, Robert G. ; BAUER, Sebastian ; NGUYEN, Binh Bui ; XU, Jianming ; NISHIDA, Toshiro ; CHUNG, John ; KAPPELER, Christian ; KUSS, Iris ; LAURENT, Dirk ; CASALI, Paolo G.: *Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial*. In: *Lancet* 381 (2013), Nr. 9863, S. 295–302
- [39] BLAY, Jean-Yves ; MEHREN, Margaret von ; BLACKSTEIN, Martin E.: *Perspective on updated treatment guidelines for patients with gastrointestinal stromal tumors*. In: *Cancer* 116 (2010), Nr. 22, S. 5126–5137
- [40] BLAY, J-Y ; BONVALOT, S. ; CASALI, P. ; CHOI, H. ; DEBIEC-RICHTER, M. ; DEI TOS, A P ; EMILE, J-F ; GRONCHI, A. ; HOGENDOORN, P C W ; JOENSUU, H. ; LE CESNE, A. ; MCCLURE, J. ; MAC CLURE, J. ; MAUREL, J. ; NUPPONEN, N. ; RAY-COQUARD, I. ; REICHARDT, P. ; SCIOT, R. ; STROOBANTS, S. ; VAN GLABBEKE, M. ; VAN OOSTEROM, A. ; DEMETRI, G. D.: *Consensus meeting for the management of gastrointestinal stromal tumors. Report of the GIST Consensus Conference of 20-21 March 2004, under the auspices of ESMO*. In: *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 16 (2005), Nr. 4, S. 566–578
- [41] CASALI, P. G. ; BLAY, J-Y: *Gastrointestinal stromal tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. In: *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 21 Suppl 5 (2010), S. 102
- [42] *Gastrointestinal stromal tumours : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. In: *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 25 Suppl 3, iii21-6
- [43] EUROPEAN SOCIETY FOR MEDICAL ONCOLOGY (Hrsg.): *2012 ESMO Pocket Guidelines NETs & GIST*

: *Clinical Practice Guidelines*. Viganello-Lugano, 2012

- [44] *Gastrointestinal stromal tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. In: *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 25 Suppl 3 (2014), S. 6
- [45] GRONCHI, Alessandro ; JUDSON, Ian ; NISHIDA, Toshiro ; POVEDA, Andres ; MARTIN, Javier ; REICHARDT, Peter ; CASALI, Paolo G. ; LE CESNE, Axel ; HOHENBERGER, Peter ; BLAY, Jean-Yves: *Adjuvant treatment of GIST with imatinib: solid ground or still quicksand? A comment on behalf of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group, the Italian Sarcoma Group, the NCRI Sarcoma Clinical Studies Group (UK), the Japanese Study Group on GIST, the French Sarcoma Group and the Spanish Sarcoma Group (GEIS)*. In: *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 45 (2009), Nr. 7, S. 1103–1106
- [46] DEBIEC-RYCHTER, Maria ; SCIOT, Raf ; LE CESNE, Axel ; SCHLEMMER, Marcus ; HOHENBERGER, Peter ; VAN OOSTEROM, Allan T. ; BLAY, Jean-Yves ; LEYVRAZ, Serge ; STUL, Michel ; CASALI, Paolo G. ; ZALCBERG, John ; VERWEIJ, Jaap ; VAN GLABBEKE, Martine ; HAGEMEIJER, Anne ; JUDSON, Ian: *KIT mutations and dose selection for imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours*. In: *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 42 (2006), Nr. 8, S. 1093–1103
- [47] HEINRICH, Michael C. ; OWZAR, Kouros ; CORLESS, Christopher L. ; HOLLIS, Donna ; BORDEN, Ernest C. ; FLETCHER, Christopher D. M. ; RYAN, Christopher W. ; MEHREN, Margaret von ; BLANKE, Charles D. ; RANKIN, Cathryn ; BENJAMIN, Robert S. ; BRAMWELL, Vivien H. ; DEMETRI, George D. ; BERTAGNOLLI, Monica M. ; FLETCHER, Jonathan A.: *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*. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 26 (2008), Nr. 33, S. 5360–5367
- [48] HEINRICH, Michael C. ; CORLESS, Christopher L. ; DEMETRI, George D. ; BLANKE, Charles D. ; MEHREN, Margaret von ; JOENSUU, Heikki ; MCGREEVEY, Laura S. ; CHEN, Chang-Jie ; VAN DEN ABEELE, ANNICK D ; DRUKER, Brian J. ; KIESE, Beate ; EISENBERG, Burton ; ROBERTS, Peter J. ; SINGER, Samuel ; FLETCHER, Christopher D. M. ; SILBERMAN, Sandra ; DIMITRIJEVIC, Sasa ; FLETCHER, Jonathan A.: *Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor*. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 21 (2003), Nr. 23, S. 4342–4349
- [49] YEH, Chun-Nan ; HWANG, Tsann-Long ; HUANG, Ching-Shui ; LEE, Po-Huang ; WU, Chew-Wun ; CHEN-GUO, Ker ; JAN, Yi-Yin ; CHEN, Miin-Fu: *Clinical practice guidelines for patients with gastrointestinal stromal tumor in Taiwan*. In: *World journal of surgical oncology* 10 (2012), S. 246
- [50] OHTANI, Hiroshi ; MAEDA, Kiyoshi ; NODA, Eiji ; NAGAHARA, Hisashi ; SHIBUTANI, Masatune ; OHIRA, Masaichi ; MUGURUMA, Kazuya ; TANAKA, Hiroaki ; KUBO, Naoshi ; TOYOKAWA, Takahiro ; SAKURAI, Katsunori ; YAMASHITA, Yoshito ; YAMAMOTO, Atsushi ; HIRAKAWA, Kosei: *Meta-analysis of laparoscopic and open surgery for gastric gastrointestinal stromal tumor*. In: *Anticancer research* 33 (2013), Nr. 11, S. 5031–5041

- [51] HOHENBERGER, P. ; RONELLENFITSCH, U. ; OLADEJI, O. ; PINK, D. ; STRÖBEL, P. ; WARDELMANN, E. ; REICHARDT, P.: *Pattern of recurrence in patients with ruptured primary gastrointestinal stromal tumour*. In: *The British journal of surgery* 97 (2010), Nr. 12, S. 1854–1859
- [52] EISENBERG, Burton L. ; HARRIS, Jonathan ; BLANKE, Charles D. ; DEMETRI, George D. ; HEINRICH, Michael C. ; WATSON, James C. ; HOFFMAN, John P. ; OKUNO, Scott ; KANE, John M. ; MEHREN, Margaret von: *Phase II trial of neoadjuvant/adjuvant imatinib mesylate (IM) for advanced primary and metastatic/recurrent operable gastrointestinal stromal tumor (GIST): early results of RTOG 0132/ACRIN 6665*. In: *Journal of surgical oncology* 99 (2009), Nr. 1, S. 42–47
- [53] BAUER, S. ; RUTKOWSKI, P. ; HOHENBERGER, P. ; MICELI, R. ; FUMAGALLI, E. ; SIEDLECKI, J. A. ; NGUYEN, B-P ; KERST, M. ; FIORE, M. ; NYCKOWSKI, P. ; HOICZYK, M. ; CATS, A. ; CASALI, P. G. ; TRECKMANN, J. ; VAN COEVORDEN, F. ; GRONCHI, A.: *Long-term follow-up of patients with GIST undergoing metastasectomy in the era of imatinib -- analysis of prognostic factors (EORTC-STBSG collaborative study)*. In: *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* 40 (2014), Nr. 4, S. 412–419
- [54] JOENSUU, Heikki ; ERIKSSON, Mikael ; SUNDBY HALL, Kirsten ; HARTMANN, Jörg T. ; PINK, Daniel ; SCHÜTTE, Jochen ; RAMADORI, Giuliano ; HOHENBERGER, Peter ; DUYSER, Justus ; AL-BATRAN, Salah-Eddin ; SCHLEMMER, Marcus ; BAUER, Sebastian ; WARDELMANN, Eva ; SARLOMO-RIKALA, Maarit ; NILSSON, Bengt ; SIHTO, Harri ; MONGE, Odd R. ; BONO, Petri ; KALLIO, Raija ; VEHTARI, Aki ; LEINONEN, Mika ; ALVEGÅRD, Thor ; REICHARDT, Peter: *One vs three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial*. In: *JAMA* 307 (2012), Nr. 12, S. 1265–1272
- [55] LE CESNE, Axel ; RAY-COQUARD, Isabelle ; BUI, Binh Nguyen ; ADENIS, Antoine ; RIOS, Maria ; BERTUCCI, François ; DUFFAUD, Florence ; CHEVREAU, Christine ; CUPISSOL, Didier ; CIOFFI, Angela ; EMILE, Jean-François ; CHABAUD, Sylvie ; PÉROL, David ; BLAY, Jean-Yves: *Discontinuation of imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours after 3 years of treatment: an open-label multicentre randomised phase 3 trial*. In: *The Lancet. Oncology* 11 (2010), Nr. 10, S. 942–949
- [56] BLANKE, Charles D. ; DEMETRI, George D. ; MEHREN, Margaret von ; HEINRICH, Michael C. ; EISENBERG, Burton ; FLETCHER, Jonathan A. ; CORLESS, Christopher L. ; FLETCHER, Christopher D. M. ; ROBERTS, Peter J. ; HEINZ, Daniela ; WEHRE, Elisabeth ; NIKOLOVA, Zariana ; JOENSUU, Heikki: *Long-term results from a randomized phase II trial of standard- versus higher-dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing KIT*. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 26 (2008), Nr. 4, S. 620–625
- [57] VERWEIJ, Jaap ; CASALI, Paolo G. ; ZALCBERG, John ; LECESNE, Axel ; REICHARDT, Peter ; BLAY, Jean-Yves ; ISSELS, Rolf ; VAN OOSTEROM, Allan ; HOGENDOORN, Pancras C. W. ; VAN GLABBEKE, Martine ; BERTULLI, Rossella ; JUDSON, Ian: *Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial*. In: *Lancet (London, England)* 364 (2004), Nr. 9440, S. 1127–1134
- [58] ZALCBERG, John R. ; VERWEIJ, Jaap ; CASALI, Paolo G. ; LECESNE, Axel ; REICHARDT, Peter ; BLAY, Jean-Yves ; SCHLEMMER, Marcus ; VAN GLABBEKE, Martine ; BROWN, Michelle ; JUDSON, Ian R.: *Outcome of patients with advanced gastro-intestinal stromal tumours crossing over to a daily imatinib dose of 800 mg after progression on 400 mg*. In: *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 41 (2005), Nr. 12, S. 1751–1757

- [59] GLUZMAN, Mark Igorevich ; KASHCHENKO, Victor Anatolevich ; KARACHUN, Aleksei Mikhailovich ; ORLOVA, Rashida Vakhidovna ; NAKATIS, Iakov Aleksandrovich ; PELIPAS, Iurii Vasilevich ; VASIUKOVA, Evgenia Leonidovna ; RYKOV, Ivan Vladimirovich ; PETROVA, Veronika Vladimirovna ; NEPOMNIASH-CHAIA, Svetlana Leonidovna ; KLIMOV, Anton Sergeevich: *Technical success and short-term results of surgical treatment of gastrointestinal stromal tumors : An experience of three centers*. In: *Translational gastroenterology and hepatology* 2, S. 56
- [60] MEYER, L. ; RIDWELSKI, K. ; MEYER, F. ; GASTINGER, I. ; LIPPERT, H.: *Qualitätssicherungsstudie zum Magenkarzinom in Deutschland*. In: *Der Onkologe* 14 (2008), Nr. 4, S. 396–402
- [61] WEBBER, Colleen ; GOSPODAROWICZ, Mary ; SOBIN, Leslie H. ; WITTEKIND, Christian ; GREENE, Frederick L. ; MASON, Malcolm D. ; COMPTON, Carolyn ; BRIERLEY, James ; GROOME, Patti A.: *Improving the TNM classification: findings from a 10-year continuous literature review*. In: *International journal of cancer. Journal international du cancer* 135 (2014), Nr. 2, S. 371–378
- [62] BÜHL, Achim: *SPSS 16 : Einführung in die moderne Datenanalyse*. 11., überarb. und erw. Aufl. München [u.a.] : Pearson Studium, 2008 (Scientific tools 7332)
- [63] NOWAIN, Arash ; BHAKTA, Hetal ; PAIS, Shireen ; KANEL, Gary ; VERMA, Sumita: *Gastrointestinal stromal tumors : Clinical profile, pathogenesis, treatment strategies and prognosis*. In: *Journal of gastroenterology and hepatology* 20, Nr. 6, S. 818–824
- [64] SØREIDE, Kjetil ; SANDVIK, Oddvar M. ; SØREIDE, Jon Arne ; GILJACA, Vanja ; JURECKOVA, Andrea ; BULUSU, V. Ramesh: *Global epidemiology of gastrointestinal stromal tumours (GIST) : A systematic review of population-based cohort studies*. In: *Cancer epidemiology* 40, S. 39–46
- [65] NILSSON, Bengt ; BÜMMING, Per ; MEIS-KINDBLOM, Jeanne M. ; ODÉN, Anders ; DORTOK, Aydin ; GUSTAVSSON, Bengt ; SABLINSKA, Katarzyna ; KINDBLOM, Lars-Gunnar: *Gastrointestinal stromal tumors : The incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era--a population-based study in western Sweden*. In: *Cancer* 103, Nr. 4, S. 821–829
- [66] TRAN, Thomas ; DAVILA, Jessica A. ; EL-SERAG, Hashem B.: *The epidemiology of malignant gastrointestinal stromal tumors : An analysis of 1,458 cases from 1992 to 2000*. In: *The American journal of gastroenterology* 100, Nr. 1, S. 162–168
- [67] TRYGGVASON, Geir ; KRISTMUNDSSON, Thornórarinn ; ORVAR, Kjartan ; JÓNASSON, Jón G. ; MAGNÚSSON, Magnús K. ; GÍSLASON, Hjörtur G.: *Clinical study on gastrointestinal stromal tumors (GIST) in Iceland, 1990-2003*. In: *Digestive diseases and sciences* 52, Nr. 9, S. 2249–2253
- [68] GOPIE, Priya ; MEI, Lin ; FABER, Anthony C. ; GROSSMAN, Steven R. ; SMITH, Steven C. ; BOIKOS, Sospitros: *Classification of gastrointestinal stromal tumor syndromes*. In: *Endocrine-related cancer*
- [69] WAKAMATSU, Kotaro ; LO MENZO, Emanuele ; SZOMSTEIN, Samuel ; SETO, Yasuyuki ; CHALIKONDA, Sricharan ; ROSENTHAL, Raul J.: *Feasibility of Laparoscopic Resection of Gastrointestinal Stromal Tumor of the Stomach*. In: *Journal of laparoendoscopic & advanced surgical techniques. Part A*
- [70] LIU, Xuechao ; QIU, Haibo ; ZHANG, Peng ; FENG, Xingyu ; CHEN, Tao ; LI, Yong ; TAO, Kaixiong ; LI, Guoxin ; SUN, Xiaowei ; ZHOU, Zhiwei ; STROMAL TUMOR STUDY GROUP CN-GIST, On Behalf Of China Gastrointestinal: *Prognostic factors of primary gastrointestinal stromal tumors : A cohort study based on high-volume centers*. In: *Chinese journal of cancer research = Chung-kuo yen cheng yen chiu* 30, Nr. 1, S. 61–71

- [71] KRAMER, Klaus ; KNIPPSCHILD, Uwe ; MAYER, Benjamin ; BÖGELSPACHER, Kira ; SPATZ, Hanno ; HENNEBRUNS, Doris ; AGAIMY, Abbas ; SCHWAB, Matthias ; SCHMIEDER, Michael: *Impact of age and gender on tumor related prognosis in gastrointestinal stromal tumors (GIST)*. In: *BMC cancer* 15, S. 57
- [72] WOODALL, Charles E. ; BROCK, Guy N. ; FAN, Jie ; BYAM, Jerome A. ; SCOGGINS, Charles R. ; MCMASTERS, Kelly M. ; MARTIN, Robert C. G.: *An evaluation of 2537 gastrointestinal stromal tumors for a proposed clinical staging system*. In: *Archives of surgery (Chicago, Ill. : 1960)* 144, Nr. 7, S. 670–678
- [73] MIETTINEN, Markku ; MAKHLOUF, Hala ; SOBIN, Leslie H. ; LASOTA, Jerzy: *Gastrointestinal Stromal Tumors of the Jejunum and Ileum*. In: *The American journal of surgical pathology* 30, Nr. 4, S. 477–489
- [74] LARSEN, R.: *Praxisbuch Anästhesie*. 1. Auflage. München : Urban & Fischer, 2009
- [75] CAO, Feng ; LI, Ang ; LI, Jia ; FANG, Y. U. ; LI, Fei: *Feasibility and safety of laparoscopic resection for gastric GISTs larger than 5 cm : Results from a prospective study*. In: *Oncology letters* 10, Nr. 4, S. 2081–2086
- [76] CATERINO, Salvatore ; LORENZON, Laura ; PETRUCCIANI, Niccolò ; IANNICELLI, Elsa ; PILOZZI, Emanuela ; ROMITI, Adriana ; CAVALLINI, Marco ; ZIPARO, Vincenzo: *Gastrointestinal stromal tumors: correlation between symptoms at presentation, tumor location and prognostic factors in 47 consecutive patients*. In: *World journal of surgical oncology* 9 (2011), S. 13
- [77] TAOUFIQ, Nezha ; NAIM, Asmaa ; BOUCHBIKA, Zineb ; BENCHEKROUNE, Nadia ; JOUHADI, Hassan ; SAHRAOUI, Souha ; BENIDER, Abdelatif: *Tumeurs Stromales Gastro-Intestinales «GIST» : État des lieux et actualités à travers notre expérience portant sur 54 cas et une Revue de littérature*. In: *The Pan African medical journal* 27, S. 165
- [78] ANTOCH, G. ; HERRMANN, K. ; HEUSNER, T. A. ; BUCK, A. K.: *Bildgebende Verfahren bei gastrointestinalen Stromatumoren*. In: *Der Radiologe* 49, Nr. 12, S. 1109–1116
- [79] PROSS, Matthias (Hrsg.); EFFENBERGER, Olaf (Hrsg.): *Gastrointestinale Stromatumoren : Diagnostik und klinisches Management*. 2., bearb. Aufl. [Magdeburg, Waltherstr. 9] : M. Pross, 2008
- [80] FLETCHER, Christopher D. M. ; BERMAN, Jules J. ; CORLESS, Christopher ; GORSTEIN, Fred ; LASOTA, Jerzy ; LONGLEY, B. Jack ; MIETTINEN, Markku ; O'LEARY, Timothy J. ; REMOTTI, Helen ; RUBIN, Brian P. ; SHMOOKLER, Barry ; SOBIN, Leslie H. ; WEISS, Sharon W.: *Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors : A consensus approach*. In: *Human pathology* 33, Nr. 5, S. 459–465
- [81] AN- INSTITUT FÜR QUALITÄTSSICHERUNG IN DER OPERATIVEN MEDIZIN GMBH AN DER OTTO-VON-GUERICKE-UNIVERSITÄT MAGDEBURG (Hrsg.): *Prospektive Multizentrische Beobachtungsstudie : Qualitätssicherungserfassung "Magenkarzinom (Primärtumor)", 2014*
- [82] BARECK, Evelyne ; BA-SSALAMAH, Ahmed ; BRODOWICZ, Thomas ; EISTERER, Wolfgang ; HÄFNER, Michael ; HÖGENAUER, Christoph ; KASTNER, Ulrike ; KÜHR, Thomas ; LÄNGLE, Friedrich ; LIEGL-ATZWANGER, Bernadette ; SCHOPPMANN, Sebastian F. ; WIDMANN, Gerlig ; WRBA, Fritz ; ZACHERL, Johannes ; PLONER, Ferdinand: *Gastrointestinal stromal tumors : Diagnosis, therapy and follow-up care in Austria*. In: *Wiener medizinische Wochenschrift (1946)* 163, 5-6, S. 137–152
- [83] MIETTINEN, Markku ; SOBIN, Leslie H. ; LASOTA, Jerzy: *Gastrointestinal Stromal Tumors of the Stomach*. In: *The American journal of surgical pathology* 29, Nr. 1, S. 52–68

- [84] MANDRIOLI, Matteo ; MASTRANGELO, Laura ; MASETTI, Michele ; ZANINI, Nicola ; LEGA, Stefania ; NANNINI, Margherita ; GRUPPIONI, Elisa ; ALTIMARI, Annalisa ; DEI TOS, Angelo Paolo ; FABBRI, Carlo ; JOVINE, Elio: *Characterization of malignant gastrointestinal stromal tumors-a single center experience*. In: *Journal of gastrointestinal oncology* 8, Nr. 6, S. 1037–1045
- [85] RUBIN, Brian P. ; HEINRICH, Michael C. ; CORLESS, Christopher L.: *Gastrointestinal stromal tumour*. In: *The Lancet* 369, Nr. 9574, S. 1731–1741
- [86] KAKANJ, Parisa ; MOUSSIAN, Bernard ; GRÖNKE, Sebastian ; BUSTOS, Victor ; EMING, Sabine A. ; PARTRIDGE, Linda ; LEPTIN, Maria: *Insulin and TOR signal in parallel through FOXO and S6K to promote epithelial wound healing*. In: *Nature communications* 7, S. 12972
- [87] RASK-MADSEN, Christian ; KAHN, C. Ronald: *Tissue-specific insulin signaling, metabolic syndrome, and cardiovascular disease*. In: *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 32, Nr. 9, S. 2052–2059
- [88] BISCHOF, Danielle A. ; KIM, Yuhree ; DODSON, Rebecca ; CAROLINA JIMENEZ, M. ; BEHMAN, Ramy ; COCIERU, Andrei ; BLAZER, Dan G. ; FISHER, Sarah B. ; SQUIRES, Malcolm H. ; KOOBY, David A. ; MAITHEL, Shishir K. ; GROESCHL, Ryan T. ; CLARK GAMBLIN, T. ; BAUER, Todd W. ; KARANICOLAS, Paul J. ; LAW, Calvin ; QUERESHY, Fayez A. ; PAWLIK, Timothy M.: *Open versus minimally invasive resection of gastric GIST: a multi-institutional analysis of short- and long-term outcomes*. In: *Annals of surgical oncology* 21 (2014), Nr. 9, S. 2941–2948
- [89] EL-MENYAR, Ayman ; MEKKODATHIL, Ahammed ; AL-THANI, Hassan: *Diagnosis and management of gastrointestinal stromal tumors : An up-to-date literature review*. In: *Journal of cancer research and therapeutics* 13, Nr. 6, S. 889–900
- [90] KIM, Ki-Han ; KIM, Min-Chan ; JUNG, Ghap-Joong ; KIM, Su-Jin ; JANG, Jin-Seok ; KWON, Hyuk-Chan: *Long term survival results for gastric GIST : Is laparoscopic surgery for large gastric GIST feasible?* In: *World journal of surgical oncology* 10, S. 230
- [91] ABELLÁN, I. ; RUÍZ DE ANGULO, D. ; PARRILLA, P.: *Incidental gastric gastrointestinal stromal tumor (GIST) in the excluded stomach after Roux- en-Y gastric bypass : A case report and review of the literature*. In: *Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery* 10, Nr. 1, e13-4
- [92] SAHOO, Manash Ranjan ; DESHPANDE, Sumeet ; AHMMED, Shameel: *Transgastric submucosal excision of small- to medium-sized gastrointestinal stromal tumours by pure minimally invasive approach*. In: *Journal of minimal access surgery* 14, Nr. 1, S. 18–22
- [93] CHIAPPETTA, Sonja ; THEODORIDOU, Sophia ; STIER, Christine ; WEINER, Rudolf A.: *Incidental finding of GIST during obesity surgery*. In: *Obesity surgery* 25, Nr. 3, S. 579–583
- [94] NICKEL, Felix ; PROBST, Pascal ; FISCHER, Lars: *Would you unblind the patient? A case of incidental T1 N0 R0 GIST in a randomized controlled trial of sleeve gastrectomy versus Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity*. In: *Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery* 12, Nr. 9, e83-e85
- [95] WONG, Jolene Si Min ; TAN, Grace Hwei Ching ; QUEK, Richard ; GOH, Brian Kim Poh ; KWOK, Li Lian ; KUMAR, Mrinal ; SOO, Khee Chee ; TEO, Melissa Ching Ching: *Is multivisceral resection in locally advanced gastrointestinal stromal tumours an acceptable strategy?* In: *ANZ journal of surgery* 87, Nr. 6, S. 477–482

- [96] SISTA, Federico ; PESSIA, Beatrice ; ABRUZZESE, Valentina ; CECILIA, Emanuela Marina ; SCHIETROMA, Mario ; CARLEI, Francesco ; AMICUCCI, Gianfranco: *Twelve years of gastric GIST A retrospective study of laparoscopic and open approach*. In: *Annali italiani di chirurgia* 86, Nr. 4, S. 349–356
- [97] TASHIRO T, HASEGAWA T, OMATSU M, SEKINE S, SHIMODA T: *Gastrointestinal stromal tumour of the stomach showing lymph node metastases*. In: *Histopathology* 2005, Nr. 47, S. 438–439
- [98] ROGGIN, Kevin K. ; POSNER, Mitchell C.: *Modern treatment of gastric gastrointestinal stromal tumors*. In: *World journal of gastroenterology* 18, Nr. 46, S. 6720–6728
- [99] AZNAB, Mozaffar ; AKHMADI, Sayed Mojtaba: *Long-term Results of Adjuvant Imatinib Treatment for Localized Gastrointestinal Stromal Tumors after Surgery*. In: *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP* 19, Nr. 1, S. 39–43
- [100] DEMATTEO, Ronald P. ; GOLD, Jason S. ; SARAN, Lisa ; GÖNEN, Mithat ; LIAU, Kui Hin ; MAKI, Robert G. ; SINGER, Samuel ; BESMER, Peter ; BRENNAN, Murray F. ; ANTONESCU, Cristina R.: *Tumor mitotic rate, size, and location independently predict recurrence after resection of primary gastrointestinal stromal tumor (GIST)*. In: *Cancer* 112, Nr. 3, S. 608–615
- [101] MIETTINEN, Markku ; MAKHLOUF, Hala ; SOBIN, Leslie H. ; LASOTA, Jerzy: *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*. In: *The American journal of surgical pathology* 30, Nr. 4, S. 477–489
- [102] PENCE, K. ; CORREA, A. M. ; CHAN, E. ; KHAITAN, P. ; HOFSTETTER, W. ; KIM, M. P.: *Management of esophageal gastrointestinal stromal tumor : Review of one hundred seven patients*. In: *Diseases of the esophagus : official journal of the International Society for Diseases of the Esophagus* 30, Nr. 12, S. 1–5
- [103] MEYER, H.-J. (Hrsg.); BUHR, H. J. (Hrsg.); WILKE, H. (Hrsg.): *Management des Magen- und Ösophaguskarzinoms*. Erstauflage. Heidelberg : Springer; Springer Berlin Heidelberg, 2004
- [104] JOENSUU, H. ; ROBERTS, P. J. ; SARLOMO-RIKALA, M. ; ANDERSSON, L. C. ; TERVAHARTIALA, P. ; TUVESSON, D. ; SILBERMAN, S. ; CAPDEVILLE, R. ; DIMITRIJEVIC, S. ; DRUKER, B. ; DEMETRI, G. D.: *Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor*. In: *The New England journal of medicine* 344, Nr. 14, S. 1052–1056
- [105] LEARN, Peter A. ; SICKLICK, Jason K. ; DEMATTEO, Ronald P.: *Randomized clinical trials in gastrointestinal stromal tumors*. In: *Surgical oncology clinics of North America* 19, Nr. 1, S. 101–113
- [106] DEMATTEO, R. P. ; LEWIS, J. J. ; LEUNG, D. ; MUDAN, S. S. ; WOODRUFF, J. M. ; BRENNAN, M. F.: *Two hundred gastrointestinal stromal tumors : Recurrence patterns and prognostic factors for survival*. In: *Annals of surgery* 231, Nr. 1, S. 51–58
- [107] TRENT, Jonathan C. ; SUBRAMANIAN, Meenakshi P.: *Managing GIST in the imatinib era : Optimization of adjuvant therapy*. In: *Expert review of anticancer therapy* 14, Nr. 12, S. 1445–1459
- [108] EISENBERG, Burton L. ; HARRIS, Jonathan ; BLANKE, Charles D. ; DEMETRI, George D. ; HEINRICH, Michael C. ; WATSON, James C. ; HOFFMAN, John P. ; OKUNO, Scott ; KANE, John M. ; MEHREN, Margaret von: *Phase II trial of neoadjuvant/adjuvant imatinib mesylate (IM) for advanced primary and metastatic/recurrent operable gastrointestinal stromal tumor (GIST) : Early results of RTOG 0132/ACRIN 6665*. In: *Journal of surgical oncology* 99, Nr. 1, S. 42–47

- [109] FARAG, Sheima ; VAN COEVORDEN, Frits ; SNEEKES, Esther ; GRUNHAGEN, Dirk J. ; REYNERS, Anna K. L. ; BOONSTRA, Pieter A. ; VAN DER GRAAF, Winette T. ; GELDERBLUM, Hans J. ; STEEGHS, Neeltje: *Elderly patients with gastrointestinal stromal tumour (GIST) receive less treatment irrespective of performance score or comorbidity - A retrospective multicentre study in a large cohort of GIST patients*. In: *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 86, S. 318–325
- [110] FENG, Fan ; TIAN, Yangzi ; LIU, Shushang ; ZHENG, Gaozan ; LIU, Zhen ; XU, Guanghui ; GUO, Man ; LIAN, Xiao ; FAN, Daiming ; ZHANG, Hongwei: *Combination of PLR, MLR, MWR, and Tumor Size Could Significantly Increase the Prognostic Value for Gastrointestinal Stromal Tumors*. In: *Medicine* 95, Nr. 14, e3248
- [111] MIEHLKE, S. ; MORGNER, A. ; EHNINGER, G.: *Magenlymphome und Gastrointestinale Stromatumoren (GIST)*. In: *Praxis* 93, 51-52, S. 2143–2150
- [112] ATTILI, Suresh V. ; ANANDA, Bb ; MANDAPAL, T. ; ANJANEYULU, V. ; SINHA, Sudha ; REDDY, Obula C.: *Factors influencing progression-free survival in gastrointestinal stromal tumors with special reference to pathologic features, cytogenetics, and radiologic response*. In: *Gastrointestinal cancer research : GCR* 4, 5-6, S. 173–177
- [113] TAN, Yuyong ; TAN, Linna ; LU, Jiayi ; HUO, Jirong ; LIU, Deliang: *Endoscopic resection of gastric gastrointestinal stromal tumors*. In: *Translational gastroenterology and hepatology* 2, S. 115
- [114] REICHARDT, Peter: *Optimising therapy for GIST patients*. In: *European Journal of Cancer Supplements* 4 (2006), Nr. 3, S. 19–26
- [115] BOHLE, Rainer Maria (Hrsg.); GRUNDMANN, Ekkehard (Hrsg.); ROESSNER, Albert (Hrsg.): *Allgemeine Pathologie und Grundlagen der speziellen Pathologie : [mit virtuellem Mikroskop online]*. 11., vollst. überarb. und erw. Aufl., [Nachdr.]. München : Elsevier, Urban & Fischer, 2010
- [116] WITTEKIND, Christian: *The development of the TNM classification of gastric cancer*. In: *Pathology international* 65, Nr. 8, S. 399–403

7 Tabellenverzeichnis

Tab. 1	Lokalisation, Symptomatik und Häufigkeit von GIST [modifiziert nach Caterino et al. 2011]
Tab. 2	NIH Konsensus Kriterien zur Risikoeinteilung von GIST (nach [15])
Tab. 3	Prognose Gastrointestinaler Stromatumoren; Studienergebnisse einer Langzeitbeobachtung von 1684 Patienten welche vorrangig mit Imatinib behandelt wurden [9]
Tab. 4	Wirksamkeit von Second-Line-Therapeutika: progressfreies Intervall, Gesamtüberleben; Studienvergleich [33]
Tab. 5	Fallzahlen
Tab. 6	Geschlechterverteilung
Tab. 7	Altersverteilung zum OP-Zeitpunkt im Vergleich
Tab. 8	ASA-Verteilung
Tab. 9	Symptome & Befunde bei der Aufnahme
Tab. 10	Präoperative Diagnostik
Tab. 11	Histologische Tumordiagnose präoperativ
Tab. 12	Tumorlokalisation
Tab. 13	Metastasen
Tab. 14	Risikofaktoren
Tab. 15	Dringlichkeit der operativen Versorgung
Tab. 16	Präoperativ chirurgisch-geplantes Vorgehen (Intention der OP)
Tab. 17	Palliative Therapie
Tab. 18	Operativer Zugang & Operationsverfahren
Tab. 19	Operativ resezierende Verfahren
Tab. 20	Rekonstruktion
Tab. 21	Multiviszzerale Resektionen
Tab. 22	Intraoperative Komplikationen
Tab. 23	Klassifikation durch Chirurgen am OP-Ende
Tab. 24	Schnellschnitte und Nachresektionen
Tab. 25	Komplikationen allgemein
Tab. 26	Komplikationen speziell
Tab. 27	Ursachen der Relaparotomien
Tab. 28	Letalität
Tab. 29	Abgangsart
Tab. 30	Charakterisierung der verstorbenen Patienten
Tab. 31	Malignitätskriterien Gastrointestinale Stromatumoren
Tab. 32	Mitoserate
Tab. 33	Infiltration/ Invasion benachbarter Organe (pathologischer Befund)
Tab. 34	pN-Kategorie
Tab. 35	M-Kategorie
Tab. 36	R-Klassifikation
Tab. 37	Zusammenhangsdarstellung Tumorgröße und Lymphknotenbefall
Tab. 38	Überleben: Vergleich der Überlebenszeit der Populationen 2002 vs. 2007-2013
Tab. 39	Überleben: Vergleich der Überlebenszeit der Populationen 2007-2009 vs. 2010-2013

Tab. 40	Überleben nach Tumorgröße im Populationsvergleich 2002 vs. 2007-2013
Tab. 41	Überleben nach Mitoserate Population 2007-2013
Tab. 42	Überleben nach Histologie Population 2007-2013
Tab. 43	Überleben nach Immunhistochemie Population 2007-2013
Tab. 44	Überleben nach Mutationsstatus Population 2007-2013
Tab. 45	Überleben nach Rezidivrisiko Population 2007-2013
Tab. 46	ASA-Klassifikation der Patienten
Tab. 47	Beurteilung des Risikos nach ASA-Klassifikation- American Society of Anaesthesiology
Tab. 48	Charakteristik von GIST Patienten eines Vergleichs-Zentrums
Tab. 49	Graduierung und histomorphologische Malignitätskriterien gastrointestinaler Stromatumoren
Tab. 50	Änderungen der Gruppierungen zwischen 6. und 7. Fassung der TNM Klassifikation
Tab. 51	Stadieneinteilung von Magentumoren in der 7. Fassung der TNM Klassifikation
Tab. 52	Comperative characteristics of surgical approaches
Tab. 53	Complications that required surgical or endoscopic intervention
Tab. 54	Risc of Progression
Tab. 55	TNM & UICC Classification, seventh edition (2010)
Tab. 56	NIH consensus criteriafor risk stratification in GIST (2002)

8 Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1** Schematische Darstellung der Prädilektionsstellen spezifischer Mutationen auf dem KIT und PDGFRA-Gen bei GIST; Abb. in [9]
- Abb. 2** Punkt-Mutation im Codon 557 des KIT-Gens Exon 11 (Austausch der Aminosäure Tryptphan durch Glycin (c.1669T >G;p.W557G) (Pfeil), Abb. in [17])
- Abb. 3** Gastrointestinale GIST und Rezidivfreiheit nach operativer Resektion in Abhängigkeit vom nachgewiesenen Mutationstyp. Längere Rezidivfreiheit bei Patienten mit Wildtyp, PDGFRA sowie Exon 11-Mutation. Kürzere Rezidivfreiheit bei Patienten mit Exon 9 und Exon 13 Mutation [22]
- Abb. 4** Einfluss des Mutationstyps auf das Gesamtüberleben von Patienten mit GIST unterschiedlicher Lokalisation. Längstes Überleben bei Patienten mit Mutation in Exon 13, Wildtyp, PDGFRA-Gen [22]
- Abb. 5** Stark vereinfachter Aufbau der Kit-Kinase mit einer extrazellulären Rezeptor- sowie einer intrazellulären Kinasedomäne
- Abb. 6** Gesamtüberleben: In der gesamten untersuchten Gruppe (a); nach maximalem Tumordurchmesser zu Beginn der Imatinib-Therapie in mm (b); nach fehlender Resektion von Tumorresten während der Imatinib-Therapie (c); nach ermitteltem Mutationsstatus (d) [29]
- Abb. 7** Handlungsempfehlungen der ESMO Guidelines
- Abb. 8** Empfohlener Diagnosealgorhythmus für GIST – Immunhistochemische und Mutationsanalysen [49]
- Abb. 9** Handlungsempfehlungen: Neoadjuvantes, operatives, adjuvantes Vorgehen, Follow-Up [43]
- Abb. 10** Diagnose- & Behandlungsalgorhythmus bei Gastrointestinalen Stromatumoren bezogen auf die Therapie mit Imatinib (nach [114])
- Abb. 11** Symptome & Befunde bei der Aufnahme, prozentuale Verteilung
- Abb. 12** Präoperative Diagnostik, prozentualer Anteil
- Abb. 13** Tumorlokalisierung, prozentualer Anteil
- Abb. 14** ASA Klassifikation der Untersuchungsgruppen, Absolutzahlen
- Abb. 15** Präoperativ chirurgisch-geplantes Vorgehen
- Abb. 16** Operativer Zugang und Operationsverfahren, prozentualer Anteil
- Abb. 17** Operativ resezierende Verfahren, Absolutzahlen (* Kombiniert endoskopisch/laparoskopisch)
- Abb. 18** Multiviszerale Resektionen, Absolutzahlen
- Abb. 19** Komplikationen allgemein, prozentualer Anteil
- Abb. 20** Komplikationen speziell, Absolutzahlen
- Abb. 21** Malignitätskriterien Gastrointestinale Stromatumoren, prozentualer Anteil
- Abb. 22** Mitoserate, Absolutzahlen
- Abb. 23** Lymphknoteninfiltration, Prozente
- Abb. 24** M-Kategorie, prozentuale Anteile
- Abb. 25** Allgemeiner Vergleich der Überlebenszeit der Populationen 2002 vs 2007-2013
- Abb. 26** Allgemeiner Vergleich der Überlebenszeit der Populationen 2007-2009 vs 2010-2013

-
- Abb. 27** Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Tumorgröße Patienten Studie 2002
- Abb. 28** Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Tumorgröße Patienten Studie 2007-2013
- Abb. 29** Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Mitsoserate Patienten Studie 2007-2013
- Abb. 30** Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Histologie Patienten Studie 2007-2013
- Abb. 31** Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Immunhistochemie des Patienten, Studie 2007-2013
- Abb. 32** Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Mutationsstatus des Patienten, Studie 2007-2013
- Abb. 33** Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Rezidivrisiko Patienten Studie 2007-2013
- Abb. 34** Endosonografie eines GIST
- Abb. 35** Gastroskopie eines GIST
- Abb. 36** CT Transversalschnitt eines GIST
- Abb. 37** CT Frontalschnitt eines GIST
- Abb. 38** Pathologisches Präparat eines GIST
- Abb. 39** Yearly operative trends for primary gastric gastrointestinal stromal tumor (GIST). The numbers of laparoscopic resections has increased annually since 2007 [90]
- Abb. 40** Möglicher Entscheidungsbaum zur operativen Versorgung gastraler GIST (nach Tan et al. (2017)[113])
- Abb. 41** Metastasen der untersuchten Patienten, Absolutzahlen
- Abb. 42** Risikofaktoren der untersuchten Patienten, Absolutzahlen
- Abb. 43** The locations, size and site of the trocar

9 Anhang

- Anlage 1:** Fragebogen Magenstudie 2002
- Anlage 2:** Fragebogen Magenstudie 2010
- Anlage 3:** Fragebogen „Untersuchung zur Versorgungssituation von Patienten mit gastralem GIST, die nicht im Rahmen klinischer Studien behandelt werden“
- Anlage 4:** R-Kategorie (Resektionsgrenzen)
- Anlage 5:** Grafische Darstellung: Metastasen (Item P17), Absolutzahlen
- Anlage 6:** ASA-Klassifikation
- Anlage 7:** Grafische Darstellung: Risikofaktoren (Item P19), Absolutzahlen
- Anlage 8:** Charakteristik von GIST Patienten eines Vergleich-Zentrums
- Anlage 9:** Malignitätskriterien gastrointestinaler Stromatumoren (nach Lewin 1989)
- Anlage 10:** Erklärung der Begrifflichkeit „High Power Fields“
- Anlage 11:** TNM Klassifikation von Magentumoren
- Anlage 12:** - Comparative characteristics of surgical approaches,
- The locations, size and site of the trocar
- Anlage 13:** Complications that required surgical or endoscopic intervention
- Anlage 14:** Risk of Progression
- Anlage 15:** TNM & UICC Classification, seventh edition (2010)
- Anlage 16:** NIH consensus criteria for risk stratification in GIST (2002)

Anlage 1: Fragebogen Magenstudie 2002

Qualitätssicherungserfassung
„Magenkarzinom, Kardiakarzinom,
Gastrointestinale Stromatumoren
(Primärtumor)“ 2002

Ostdeutsche Arbeitsgruppe „Leistungserfassung und
Qualitätssicherung in der Chirurgie“ e.V.

Klinikstempel:

Rückfragen und Auskünfte:

Dr. med. S. Geißler
Dr. med. F. Marusch
Prof. Dr. med. I. Gastinger
Chirurgische Klinik
Carl-Thiem-Klinikum Cottbus
Thiemstraße 111
03048 Cottbus
Tel.: 0355-46-2327
Fax: 0355-46-2337
E-mail: s.geissler@ctk.de
E-mail: frank.marusch@medizin.uni-magdeburg.de

Einverständniserklärung

Patientenaufnahmenummer:	<input type="text"/>
Name, Vorname:	<input type="text"/>
Geburtsdatum:	<input type="text"/>

Erfassung aller Patienten mit einem Magentumor am Institut für Qualitätssicherung in der operativen Medizin gGmbH Magdeburg

Ich bin durch das Merkblatt „Erfassung aller Patienten mit einem Magentumor“ sowie durch ein ausführliches Aufklärungsgespräch mit meinem behandelnden Arzt

Dr. _____

ausreichend über die Ziele der allgemeinen Datenerfassung bei Patienten mit einer bösartigen Tumorerkrankung des Magens informiert worden.

Ich habe alle auftretenden Fragen mit meinem mich behandelnden Arzt besprechen können und habe jetzt keine weitere Frage.

Ich bin damit einverstanden, dass mein Name sowie der meines Hausarztes an die oben genannten Einrichtungen übermittelt werden. Weiterhin bin ich mit der Erhebung der Nachsorgedaten (Follow-up) durch das Institut für Qualitätssicherung in der operativen Medizin gGmbH Magdeburg und einem Datenabgleich mit den Tumorzentren/-registern einverstanden. Dabei werden diese Angaben dort vertraulich behandelt und dürfen nicht an andere als die oben genannten Einrichtungen weiter gegeben werden.

Ich kann jederzeit meine Einverständniserklärung auch ohne Angabe von Gründen widerrufen.

Unterschrift Patient

Erfassungsblatt für das Follow-up

Patientenaufnahmenummer:

Name, Vorname:

Geburtsdatum:

Postleitzahl / Wohnort des Patienten:

Straße des Patienten:

Telefonnummer des Patienten:

Name des Hausarztes:

Postleitzahl / Wohnort des Hausarztes:

Straße des Hausarztes:

Telefonnummer des Hausarztes:

Aufklärung über Nachsorge durch Studienzentrale:

ja

nein

Anlage 2: Fragebogen Magenstudie 2010

Qualitätssicherungserfassung
„Magenkarzinom, Kardiakarzinom,
Gastrointestinale Stromatumoren
(Primärtumor)“

AN-Institut für Qualitätssicherung in der operativen
Medizin gGmbH
an der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
(Prof. H. Lippert; Prof. I. Gastinger)
Konvent der leitenden Krankenhauschirurgen

Klinikstempel:

Rückfragen und Auskünfte:

Frau Sabine Rhode

sabine.rhode@med.ovgu.de

Tel.: 0391-6714068

www.aninstitut.de

Prof. Dr. med. K. Ridwelski
Klinik für Allgemein- und Visceralchirurgie
Klinikum Magdeburg
Birkenallee 34
39130 Magdeburg
Tel.: 0391-7914201
Fax: 0391-7914203

Einverständniserklärung

Patientenaufnahmenummer:

Name, Vorname:

Geburtsdatum:

Erfassung aller Patienten mit einem Magentumor am Institut für Qualitätssicherung in der operativen Medizin gGmbH Magdeburg

Ich bin durch das Merkblatt „Erfassung aller Patienten mit einem Magentumor“ sowie durch ein ausführliches Aufklärungsgespräch mit meinem behandelnden Arzt

Dr. _____

ausreichend über die Ziele der allgemeinen Datenerfassung bei Patienten mit einer bösartigen Tumorerkrankung des Magens informiert worden.

Ich habe alle auftretenden Fragen mit meinem mich behandelnden Arzt besprechen können und habe jetzt keine weitere Frage.

Ich bin damit einverstanden, dass mein Name sowie der meines Hausarztes an die oben genannte Einrichtung übermittelt werden. Weiterhin bin ich mit der Erhebung der Nachsorgedaten (Follow-up) durch das Institut für Qualitätssicherung in der Operativen Medizin gGmbH Magdeburg und einem Datenabgleich mit den Tumorzentren/-registern einverstanden. Dabei werden diese Angaben dort vertraulich behandelt und dürfen nicht an andere als die oben genannten Einrichtungen weiter gegeben werden.

Ich kann jederzeit meine Einverständniserklärung auch ohne Angabe von Gründen widerrufen.

Unterschrift Patient

Erfassungsblatt für das Follow-up

Patientenaufnahmenummer:

Kliniknummer:

Name, Vorname

Geburtsdatum:

Postleitzahl / Wohnort des Patienten:

Straße des Patienten:

Telefonnummer des Patienten:

Name des Hausarztes:

Postleitzahl / Wohnort des Hausarztes:

Straße des Hausarztes:

Telefonnummer des Hausarztes:

Aufklärung über Nachsorge durch Studienzentrale:

 ja nein

Anlage 3: Fragebogen „Untersuchung zur Versorgungssituation von Patienten mit gastralem GIST, die nicht im Rahmen klinischer Studien behandelt werden“

Institut für Qualitätssicherung in der operativen Medizin gGmbH
an
der Otto-von-Guericke Universität Magdeburg
39120 Magdeburg • Leipziger Str. 44 • Tel./Fax: (03 91) 6 71 40 68
eMail: sabine.rhode@medizin.uni-magdeburg.de



Primärfragebogen zu GIST

Kliniknummer:

Aufnahmenummer:

Patienteninitialen (je erste 2 Buchstaben Vor- und Zuname):

Geschlecht: männlich
weiblich

Geburtsjahr:

I. Präoperativer Befund und Diagnosestellung

Symptome: nein
ja

- gastrointestinale Blutung/ Anämie
- Völlegefühl, Magenstenose,
Dysphagie, Erbrechen
- Abdominale Beschwerden
- Gewichtsverlust
- Fieber
- Nachtschweiß
- Zufallsbefund
- Oberbauch-/ retrosternale Schmerzen
- Tumorsuche/ unklare Dignität
- unklare Beschwerden,
sonstige Gründe

Präoperative GIST-Diagnose: nein
ja

Lokalisation:

- kardioösophagealer Übergang
- subkardial
- Fundus
- Korpus
- Antrum & Pylorus
- Vorderwand
- Hinterwand
- Kleine Kurvatur
- Große Kurvatur

Metastasen: nein ja

- Peritoneum
- Leber
- Lymphknoten
- andere Lokalisation
- bitte spezifizieren:

Institut für Qualitätssicherung in der operativen Medizin gGmbH
 an
 der Otto-von-Guericke Universität Magdeburg
 39120 Magdeburg • Leipziger Str. 44 • Tel./Fax: (03 91) 6 71 40 68
 eMail: sabine.rhode@medizin.uni-magdeburg.de



II. Primärtherapie und geplantes weiteres Vorgehen

Neoadjuvante Therapie: nein ja



• Substanz: - Glivec

- andere

Welche? _____

• Therapiedauer (Monate):

• innerhalb einer Studie: nein ja

Operation:

Datum:

Verfahren: • Explorative Laparoskopie
 • Explorative Laparotomie

Lokale Verfahren

• Konventionelle Chirurgie
 • Endoskopische Resektion
 • Laparoskopische Resektion

Resezierende Verfahren

• Wedge Resektion
 • Kombinierte endoskop.-laparoskop.
 Magenwandresektion
 • Partielle Magenresektion
 → Billroth I
 → Billroth II
 • Kardiaresektion
 • Subtotale Gastrektomie (4/5)
 • Erweiterte Gastrektomie
 • Totale Gastrektomie

Palliative Operationen

• Jejunalsonde, operativ
 • Jejunalsonde, endoskopisch
 • Gastrostomie operativ
 • Gastrojejunostomie
 • PEG

Sonstige: _____

Ergebnis: R0
 R1
 R2
 Intraoperative Tumorperforation
 Rx

Institut für Qualitätssicherung in der operativen Medizin gGmbH
 an
 der Otto-von-Guericke Universität Magdeburg
 39120 Magdeburg • Leipziger Str. 44 • Tel./Fax: (03 91) 6 71 40 68
 eMail: sabine.rhode@medizin.uni-magdeburg.de



Geplantes weiteres Vorgehen:

- Tumornachsorge
- Adjuvante Therapie wenn ja → empfohlen
→ eingeleitet
- Palliative Therapie wenn ja → empfohlen
→ eingeleitet
- Best supportive care wenn ja → empfohlen
→ eingeleitet

Postoperative Betreuung durch:

- Krankenhaus
- Niedergelassene Ärzte
- Chirurgen
- Onkologen
- Gastroenterologen
- Hausarzt
- Unbekannt

Bei Einverständnis des Patienten:

Name: _____

Anschrift: _____

des Hausarztes für Follow-up.

Institut für Qualitätssicherung in der operativen Medizin gGmbH
 an
 der Otto-von-Guericke Universität Magdeburg
 39120 Magdeburg • Leipziger Str. 44 • Tel./Fax: (03 91) 6 71 40 68
 eMail: sabine.rhode@medizin.uni-magdeburg.de



III. Pathologischer Befund

Tumorgroße: cm

Mitoseindex: pro 50 HPF

Histologie:

Spindelzelltyp	<input type="checkbox"/>
Epithelioidzelltyp	<input type="checkbox"/>
Gemischtzelliger Typ	<input type="checkbox"/>

Immunhistochemie: nein ja

CD 117	<input type="checkbox"/>
CD 34	<input type="checkbox"/>
SMA	<input type="checkbox"/>
Sonstige	<input type="checkbox"/>

bitte spezifizieren:

.....

Mutationsanalyse: nein

ja Mutationsstatus:

KIT Exon 11	<input type="checkbox"/>
KIT Exon 9	<input type="checkbox"/>
PDGFR	<input type="checkbox"/>
WT/Andere	<input type="checkbox"/>

Rezidivrisiko:

very low	<input type="checkbox"/>
Low	<input type="checkbox"/>
Intermediate	<input type="checkbox"/>
High	<input type="checkbox"/>

ermittelt nach:

Fletcher (2002)	<input type="checkbox"/>
Miettinen (2006)	<input type="checkbox"/>
Joensuu (2008)	<input type="checkbox"/>
nicht bekannt	<input type="checkbox"/>

Anlage 4: R-Kategorie (Resektionsgrenzen)

Resektionsstaging zur Bewertung mikroskopischer und makroskopischer Kriterien zur Vollständigkeit der chirurgischen Tumorresektion, aus [115]:

- **R0-Resektion:** vollständige Tumorentfernung mit tumorfreien Resektionsgrenzen
- **R1-Resektion:** mikroskopische Infiltration der Resektionsgrenze durch den Tumor
- **R2-Resektion:** makroskopische Durchtrennung des Tumors

Anlage 5: Grafische Darstellung: Metastasen (Item P17) N=617, Absolutzahlen

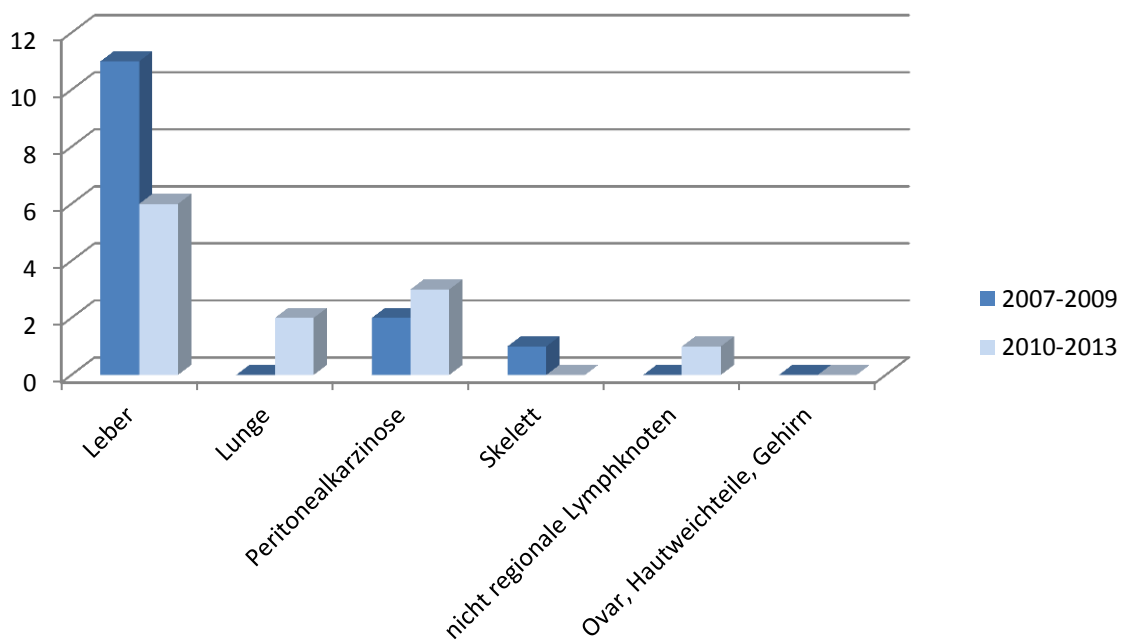


Abb. 41: Grafische Darstellung: Metastasen (Item P17) N=617, Absolutzahlen

Anlage 6: ASA-Klassifikation

Tab. 46: ASA Klassifikation N=605

	2007-2009		2010-2013		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
ASA 1	23	7,1	30	10,7	53	8,8
ASA 2	178	54,8	139	49,6	317	52,4
ASA 3	117	36,0	106	37,9	223	36,9
ASA 4	7	2,2	5	1,8	12	2,0
Signifikanz	0,352					
Ja/ Nein	Nein					

Tab. 47: Beurteilung des Risikos nach ASA-Klassifikation (American Society of Anaesthesiology) aus [74]

ASA-Klassifizierung	Definition
ASA 1	Normaler, gesunder Patient
ASA 2	Patient mit leichter Allgemeinerkrankung
ASA 3	Patient mit schwerer Allgemeinerkrankung und Leistungsminderung
ASA 4	Patient mit inaktivierender Allgemeinerkrankung, ständige Lebensbedrohung
ASA 5	Morbibunder Patient, kein überleben ohne Operation
ASA 6	Hirntoter Patient, der für eine Organspende vorgesehen ist

Anlage 7: Risikofaktoren (Item P19) N= 617, Absolutzahlen

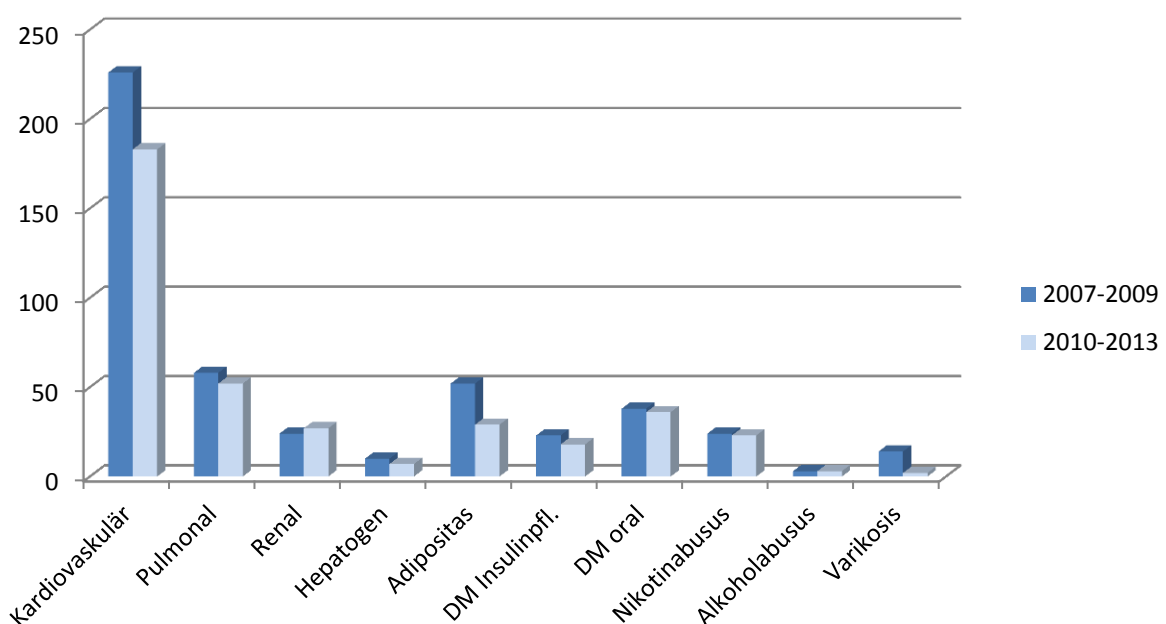


Abb.42: Grafische Darstellung: Risikofaktoren (Item P19) N= 617, Absolutzahlen

Anlage 8: Charakteristik von GIST Patienten eines Vergleich-Zentrums nach [75]**Tab. 48:** Charakteristik von GIST Patienten eines Vergleich-Zentrums

Characteristic	Value
Mean age (range), years	63.1±4.2 (46–71)
Gender (male/female), n	10/6
BMI	24.5±2.1 ^a
Presenting symptoms, n (%)	
Anemia	6 (37.5)
Gastrointestinal bleeding	4 (25.0)
Abdominal pain	3 (18.8)
Incidental finding	3 (18.8)
Preoperative GIST diagnosis, n(%)	5 (31.3)
Tumor size (range), cm	7.04±1.53 (5.2–10.8)
Tumor location, n (%)	
GEJ	2 (12.5)
Fundus	3 (18.8)
Great curve	6 (37.5)
Body	5 (31.3)
Growth pattern, n (%)	
Exogenous	12 (75.0)
Intraluminal	4 (25.0)

Anlage 9: Malignitätskriterien gastrointestinaler Stromatumoren (nach Lewin 1989)**Tab 49:** Graduierung und histomorphologische Malignitätskriterien gastrointestinaler Stromatumoren. (nach Lewin 1989) aus [103]

Richtlinien zur Einschätzung des malignen Potenzials	
Sichere Faktoren für Malignität	Metastasen, Invadion angrenzender Organe, Infiltration in der Muscularis propria
High-risk-Faktoren für Malignität	Tumorgröße (> 5,5 cm im Magen, >4 cm im Dünn- und Dickdarm), Tumornekrosen, Kernpleomorphie, hohe Zellularität, Blutgefäßinvasion, epitheloides Wachstumsmuster
Grading	
Maligne GIST	1 sicherer oder 2 High-risk-Faktoren
Unsicheres malignes Potenzial	1 High-risk-Faktor
Benigner GIST	Keine High-risk-Faktoren

Anlage 10: Erklärung der Begrifflichkeit „High Power Fields“

Entspricht im Deutschen dem „Haupt Gesichtsfeld“, also jener Bereich, welchen man durch den Blick durch ein Mikroskop wahrnehmen kann. Hierbei ist eine 400 fache Vergrößerung und je nach Okular eine umschriebene Fläche von 0,1-0,4 mm² dargestellt. Da Mikroskope in ihrer Darstellung variieren sollte hierbei stets die entsprechend angewandte Größe der Hauptgesichtsfelder angegeben oder Ergebnisse auf mm² umgerechnet werden, um eine einheitliche Darstellung zu ermöglichen. Mitosen pro Gesichtsfeld geben nun in ihrer Anzahl einen Hinweis auf die Malignität des jeweiligen Tumors (je mehr Mitosen, desto größer die Malignität). Ein weiterer Ergebnisbeeinflussender Faktor ist hierbei die Schichtdicke des Präparates, und die jeweilige Anzahldichte in Volumen der Probe, um vergleichbare Werte zu erhalten. [80] sowie: <https://de.wikipedia.org/wiki/Hauptgesichtsfeld> (Zugriff: 15.02.2018, 16:42 Uhr MEZ)

Anlage 11: TNM Klassifikation von Magentumoren

Eine Zusammenfassung der Änderungen zwischen der 6. Und 7. Fassung der TNM Klassifikationen (nach [116]):

- Allgemeines Ziel: Vereinheitlichung mit dem T-Kategorien anderer gastrointestinaler Tumorklassifikationen, wie Ösophagus, Dünndarm, Kolon, Rektum
- Änderungen in der Definition der Anzahl der zu resezierenden Lymphknoten (N-Kategorie) – Für eine Einstufung in die Klassen N3b/pN3b muss eine regionale Lymphadenektomie 16 oder mehr Lymphknoten umfassen
- Neudefinition der Stadien Einteilung IIA bis IV

Tab. 50: Änderungen der Gruppierungen zwischen 6. und 7. Fassung der TNM Klassifikationen, aus [116]

6th edition	Definition	7th edition
T1	Tumor invades lamina propria or submucosa	T1a T1b
T2	Tumor invades muscularis propria or subserosa	T2 T3
T3	Tumor penetrates the serosa without invasion of adjacent structures	T4a
T4	Tumor invades adjacent structures	T4b
N1	Metastasis in 1 to 2 regional lymph nodes	N1 N2
N2	Metastasis in 4 to 6 lymph nodes	N3a
N3	Metastasis in seven to 15 regional lymph nodes	N3b
M0	Metastasis in more than 15 regional lymph nodes	M0
M1	No distant metastasis	M1
pM1	Distant metastasis	pM1
	Distant metastasis microscopically confirmed	

Note: Distant metastasis includes peritoneal seeding, positive peritoneal cytology, and omental tumor not part of continuous extension.

Tab. 51: Stadieneinteilung von Magentumoren in der 7. Fassung der TNM Klassifikationen, aus [116]

Stage 0	Tis	N0	M0
Stage IA	T1	N0	M0
Stage IB	T2	N0	M0
	T1	N1	M0
Stage IIA	T3	N0	M0
	T2	N1	M0
	T1	N2	M0
Stage IIB	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
	T2	N2	M0
	T1	N3	M0
Stage IIIA	T4a	N1	M0
	T3	N2	M0
	T2	N3	M0
Stage IIIB	T4b	N0, N1	M0
	T4a	N2	M0
	T3	N3	M0
Stage IIIC	T4a	N3	M0
	T4b	N2, N3	M0
Stage IV	Any T	Any N	M1

comparison to former TNM editions was that stage IV contained only cases with distant metastasis.

Anlage 12: - Comparative characteristics of surgical approaches, - The locations, size and site of the trocar

Tab. 52: Comparative characteristics of surgical approaches ma [59]

Characteristics	Laparoscopy group (n=40)	OpS group (n=48)	Endoscopy group (n=22)	Hybrid group (n=6)
Tumor localization				
Stomach	36 (90%)	27 (56.3%)	21 (95.5%)	6 (100%)
Intestines	4 (10%)	22 (37.5%)	1 (4.5%)	0%
Extragastrointestinal	0%	3 (6.2%)	0%	0%
Size of removed specimen, mean ± SD (range), cm	4.9±0.8 [1.5–15]	9.1±2.0 [2–35]	2.3±0.3 [0.4–3.5]	3.5±0.8 [2–4.5]
R-0 resection	100%	100%	100%	100%
Postoperative mortality	0%	0%	0%	0%
Hospital stay, mean ± SD [range], day	11.4±2.2 [4–21]	13.8±2.2 [7–52]	11.9±2.1 [5–22]	11±3.2 [7–15]
Operative time, mean ± SD [range], min	104.7±12.7 [50–185]	160±20.4 [50–310]	89.8±15.5 [25–190]	176.7±44.0 [110–260]
Blood loss, mean ± SD [range], mL	63.9±16.0 [0–150]	369.7±209.5 [0–4,000]	33.3±11.0 [0–150]	96.7±44.3 [50–200]

OpS, open surgery.

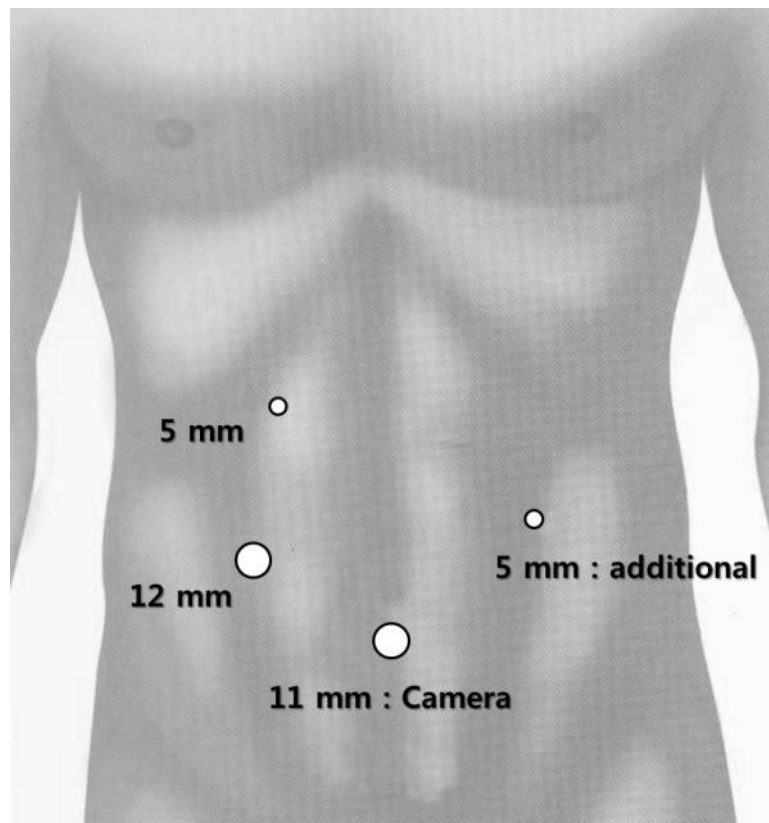


Abb. 43: The locations, size and site of the trocar. Routinely, three ports (5-mm, 11-mm, and 12-mm) were used during laparoscopic surgery. Occasionally, if a further site was needed, a 5mm trocar was introduced into the left mid-abdominal area. [90]

Anlage 13: Complications that required surgical or endoscopic intervention

Tab. 53: Complications that required surgical or endoscopic intervention (nach [59])

Grade	Complications	Laparoscopy group	OpS group	Endoscopy group
IIIa	Staple line bleeding	1 (2.5%)		
	Resistant pylorospasm	1 (2.5%)		
IIIb	Staple line bleeding		2 (4.2%)	
	Two-stage spleen rupture		1 (2.1%)	
	Sigmorecto anastomotic leakage		1 (2.1%)	
	Decompensated stenosis of the stomach output		1 (2.1%)	
	Early adhesive obstruction	1 (2.5%)		
	Delayed perforations			2 (9.1%)
	Pharyngeal wall tear			1 (4.5%)

OpS, open surgery. [59]

Anlage 14: Risc of Progression

Tab. 54: Risc of Progression (nach [17, 101])

Mitotic rate	Tumor size (cm)	Stomach	Jejunum or Ileum	Duodenum	Rectum
≤ 5/50 HPF	≤ 2	None	None	None	None
	>2≤5	Very low	Low	Low	Low
	>5≤10	Low	Moderate	High	High
	>10	Moderate	High		
>5/50 HPF	≤ 2	None	High	(Not available)	High
	>2≤5	Moderate	High	High	High
	>5≤10	High	High	High	High
	>10	high	high		

Anlage 15: TNM & UICC Classification, seventh edition (2010), nach [17]

Tab. 55: TNM & UICC Classification, seventh edition (2010), nach [17]

Mitotic rate	Tumor size (cm)	T	N	M	UICC stage	
					Gastric Gist	Intestinal Gist
Low	≤ 2	1	0	0	IA	I
	>2≤5	2	0	0	IA	I
	>5≤10	3	0	0	IB	II
	>10	4	0	0	II	IIIA
High	≤ 2	1	0	0	II	IIIA
	>2≤5	2	0	0	II	IIIB
	>5≤10	3	0	0	IIIA	IIIB
	>10	4	0	0	IIIB	IIIB
Any		Any	1	0	IV	IV
		any	Any	1	IV	IV

Anlage 16: NIH consensus criteria for risk stratification in GIST (2002)**Tab. 56:** NIH consensus criteria for risk stratification in GIST (2002)
nach Shreyaskumar [14]

Risk category	Size (cm)	Mitotic count (/50 HPF)
Very low risk	<2	<5
Low risk	2-5	<5
Intermediate risk	<5	6-10
	5-10	<5
High risk	>5	>5
	>10	Any mitotic rate
	Any size	>10

10 Danksagung

Zunächst geht ein großer Dank an Prof. I. Gastinger für die anfängliche Betreuung meiner Dissertation. Seine Anregungen und Denkanstöße halfen bei der Themenfindung und Strukturierung sowie in den ersten Schritten der Datenauswertung und Dissertationsgestaltung. Aufgrund der räumlichen Entfernung zu Cottbus und inhaltlichen Umgestaltungen erfolgte, aus persönlichen Gründen, ein Wechsel nach Magdeburg und die Übernahme der Betreuung durch Prof. K. Ridwelski. Für die ersten Schritte im Prozess der Erstellung meiner Promotion ist die Zusammenarbeit mit Prof. I. Gastinger von großer Wichtigkeit für mich gewesen. Dafür nochmals vielen Dank.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. K. Ridwelski für die geduldige Begleitung der Berg- und Talfahrt „Doktorarbeit“. Durch seine anhaltende Unterstützung, Aufmunterungen, offenen Ohren, seine konstruktive Kritik und klaren Worte im richtigen Moment gelang es ihm immer wieder, mich neu zu motivieren. Nun habe ich diese Arbeit, in der viel Herzblut steckt, zum Abschluss bringen können. Auf dem manchmal steinigen Weg dorthin hätte ich keine bessere Begleitung erfahren können. Ich bin dankbar für den Glauben in meine Person und freue mich auf viele weitere Jahre der Zusammenarbeit.

Große Unterstützung habe ich von den Mitarbeitern des AN-Institutes Sabine Rhode und vor allem Ronny Otto erfahren dürfen. Wie viele E-Mails und Treffen es in den Jahren gewesen sind, vermag ich nicht zu beziffern. Dennoch bin ich stets auf ein Lächeln, viel Geduld und Aufmerksamkeit für die regelmäßig neu aufgetretenen Fragen und Änderungswünsche gestoßen. Ich habe nur eine vage Vorstellung, wie schwierig es sein muss, im Alltag einen Überblick über die zahlreichen laufenden Studien zu behalten. Dennoch erfolgte die Auswertung der von mir benötigten Daten, das Erstellen von Statistiken und Kurven stets zeitnah und mit geduldigen, erklärenden Worten (die es manchmal für „Nicht-Statistiker“ bedarf).

Weiterhin möchte ich Sabine Michall, Katja Klommmhaus und Dr. med. Carl Meißner für das gewissenhafte Korrekturlesen danken. So konnten kleinere und größere Schwachstellen aufgedeckt und ausgebügelt werden. Acht Augen sehen mehr als zwei und ich merkte: ihr könnt gut gucken, und ich mich oft vertippen ;-)

Das anschauliche diagnostische Bildmaterial von verschiedenen Patienten mit einem gastralen GIST (CT, Endosonografie, Gastroskopie) sowie das Foto des pathologischen Präparates wurde mit freundlicherweise von Dr. med Johannes Adler und der Klinik für Gastroenterologie sowie der Klinik für Radiologie des Klinikum Magdeburg gGmbH zur Verfügung gestellt. Die Abbildungen haben meine Darlegungen deutlich aufgewertet. Vielen Dank dafür.

Lukas Isphording kann nicht nur 3-D Drucker bauen, sondern hat sich neben zahlreichen großen Projekten im Bereich des Industriedesigns bereit erklärt, mir eine Grafik zu erstellen, die einige Ergebnisse für den Leser besser verbildlicht und und so für ein bisschen „Abwechslung“ beim Durcharbeiten der Daten bietet. Danke Lukas für die schnelle und unkomplizierte Bearbeitung.

Oft sind es die kleinen Dinge: Zuhören, wenn es darauf ankommt; Ruhe geben, wenn es nötig ist; Zeit geben, Verständnis zeigen, schlechte Laune aushalten, aber vor allem auch kleine und große Erfolge feiern, sich miteinander freuen, zusammenwachsen, füreinander da sein und Anteil nehmen an allen Meilensteinen (vor allem Danny und meine Mama, die so nahe mitfiebern, wie kein anderer).

Danke, für all die tollen Menschen in meinem Leben! Meine Freunde und Familie ganz im Besonderen!

11 Erklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel:

„Gastrointestinale Stromatumoren – Ergebnisse der Qualitätssicherungserfassung Magenkarzinom, Kardiakarzinom, Gastrointestinale Stromatumoren 2002 im Vergleich zu 2007 bis 2013 – Primärdaten und Langzeitergebnisse“

am AN-Institut für Qualitätssicherung in der operativen Medizin an der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg und im Klinikum Magdeburg gGmbH ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation wurde darauf geachtet, die Rechte Dritter nicht zu verletzen.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, den 30.05.2018

Annika Michall

12 Lebenslauf

Persönliche Informationen

Name: Annika Michall
 Geburtsdatum: 06.11.1986
 Geburtsort: Lutherstadt Wittenberg

Ausbildung & Beruflicher Werdegang

Magdeburg seit 11/2017	Assistenzärztin Klinik für Allgemein- & Viszeralchirurgie Klinikum Magdeburg gGmbH
Magdeburg 11/2016	Abschluss Zweitstudium der Humanmedizin mit dem Staatsexamen
Magdeburg 10/2009	Aufnahme Zweitstudium der Humanmedizin Medizinische Fakultät Magdeburg
Magdeburg 10/2006-09/2009	Erststudium „Gesundheitsförderung und -management“ Fachhochschule Magdeburg/ Stendal Abschluss: Bachelor of Arts, B.A. Gesamtnote 1,3 Thema der Bachelorarbeit: „Frauen im Mammografiescreening: Untersuchung zu Befindlichkeiten und Belastungen im Rahmen des Brustkrebsfrüherkennungsprogrammes“ Zusammenarbeit mit dem Brustzentrum der Charité (Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Psychosomatik) und dem Mammografiescreening Brandenburg
Magdeburg 1999-2006	Allgemeine Hochschulreife (Notendurchschnitt 1,5) Gymnasium „Albert Einstein“

Werdegang

Praktisches Jahr

Magdeburg 3. Terial 06-10/2016	Klinik für Hämatologie, Onkologie und Palliativmedizin Klinikum Magdeburg gGmbH
Hamburg 2. Terial 03-06/2016	Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie Asklepios Klinikum Hamburg Harburg
Magdeburg 1. Terial 11/2015- 03/2016	Klinik für Plastische, Brust- und Ästhetische Chirurgie Klinik für Allgemein- & Viszeralchirurgie Klinikum Magdeburg gGmbH

Famulaturen, Hospitationen & Praktika

- Berlin
09/2014 **Innere/ Onkologie**
Bundeswehrkrankenhaus
- Hamburg
08/2014 **Notaufnahme**
Asklepios Klinikum Hamburg Wandsbek
- Stuttgart
03/2014 **Allgemeine Innere**
Katharinenhospital
- Magdeburg
09/2013 **Anästhesie/ Intensivmedizin**
Klinikum Magdeburg gGmbH
- Gerwisch
03/2013 **Hausarztpraxis/ Allgemeinmedizin**
Dr. S. Ackmann
- Berlin
02-03/2012 **Hospitation Klinik für Hämatologie/ Onkologie**
Charité Campus Virchow
- Magdeburg
2010 **Pflegepraktikum im Versorgungszentrum für interdisziplinäre gastroenterologische Onkologie (VIGO)**
Klinikum Magdeburg gGmbH
- Berlin
02-03/2009 **Psychoonkologie (Brustzentrum) & Psychosomatik**
Charité Campus Mitte
u.a. Untersuchungsleiterin einer wissenschaftlichen Studie im Rahmen der Erstellung der Bachelorarbeit
- Magdeburg
2008 **Praxissemester im Rahmen des Erststudiums - Bereich Qualitätsmanagement**
Klinikum Magdeburg gGmbH
u.a. Vorbereitung der Re-Zertifizierung des Darmzentrums Magdeburg
- Berlin
02/03 2008 **Psychoonkologie (Brustzentrum) & Psychosomatik**
Charité Campus Mitte
Psychoonkologische Unterstützung für Frauen mit Brustkrebs, Betreuung der Essgruppe essgestörter Patienten, Teilnahme an und Protokollierung von psychotherapeutischen Sitzungen

Nebentätigkeiten/Promotion

- Magdeburg
06/2014 **Annahme Promotionsstelle: Gastrointestinale Stromatumoren**
Betreuung Prof. K. Ridwelski
- Magdeburg
2009-2013 **AN-Institut für Qualitätssicherung in der Operativen Medizin**
am Universitätsklinikum Magdeburg
u.a. Betreuung einer Studie über Gastrointestinale Stromatumoren