

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik I
der Universität Würzburg
Direktor: Prof. Dr. med. C.T. Germer



**Outcome und prognostische Faktoren nach Resektion von
gastrointestinalen Stromatumoren**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Katica Krajinovic

aus Nürnberg

Würzburg, Dezember 2009

Referent: Prof. Dr. med. C.-T. Germer
Koreferent: Prof. Dr. med. W. Kenn
Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung

21. Januar 2010

Die Promovendin ist Ärztin

Inhaltsverzeichnis

I.	Einleitung	1
I.1	Allgemeine Daten zu gastrointestinalen Stromatumoren	1
I.2	Tumorentstehung	2
I.3	Therapie der gastrointestinalen Stromatumoren	3
I.4	Prognosefaktoren	4
I.5	Neoadjuvante und adjuvante Therapiemaßnahmen	5
II.	Zielsetzung	6
III.	Patienten und Methoden	7
III.1	Patienten	7
III.2	Datenerhebung	7
III.2.1	Definition der histologischen Kriterien	8
III.2.2	Risikostratifizierung gastrointestinaler Stromatumoren	8
III.2.3	Operative Strategie	10
III.3	Statistische Auswertung	10
IV.	Ergebnisse	11
IV.1.1	Patienten- und Tumorcharakteristika	11
IV.1.2	Klinische Symptome	11
IV.1.3	Tumorlokalisation	12
IV.1.4	Histologisches Bild	12
IV.1.5	Tumorgröße und Mitoserate	12

IV.1.6	Synchrone Zweitmalignome	12
IV.2	Therapie	13
IV.3	Überleben und prognostische Faktoren	14
IV.4	Tumorlokalisation	16
IV.5	Patienten mit metastasierten GIST	17
V.	Diskussion	17
V.1	Prognostischer Stellenwert der R0-Resektion	18
V.2	Prognosefaktoren Tumorgröße und Mitosezahl	18
V.3	Tumorlokalisation als prognostischer Marker	19
V.4	Rezidivhäufigkeit und Metastasierungsmuster	19
V.5	Adjuvante Therapiemaßnahmen	20
V.6	Rezidiv- und Metastasierungszeitpunkt	20
V.7	Nachsorge in Abhängigkeit von der Risikostratifizierung	21
V.8	Chirurgische Therapie von Rezidiven und Metastasen	21
VI.	Zusammenfassung	23
VII.	Literaturverzeichnis	24
VIII.	Anhang	30

Einleitung

I.1 Allgemeine Daten zu gastrointestinalen Stromatumoren

Gastrointestinale Stromatumoren (GIST) sind die häufigsten mesenchymalen Tumoren des Gastrointestinaltraktes. Diese Tumoren wurden früher meist als Leiomyome, Leiomyosarkome oder aggressive Neurinome klassifiziert. Die Entdeckung des c-kit Onkogens CD 117 auf der Oberfläche mesenchymaler Tumoren führte zu einer entscheidenden histologischen Differenzierung dieser Tumorgruppe. 1998 wurden gastrointestinale Stromatumoren – GIST als eigenständige Tumorentität neu definiert. Gastrointestinale Stromatumoren stammen aus den interstitiellen Zellen von Cajal. Diese sogenannten Schrittmacherzellen wurden erstmals 1893 von dem spanischen Neuroanatomen und Nobelpreisträger Santiago Ramon y Cajal (1852-1934) beschrieben. Obwohl die interstitiellen Cajal-Zellen (ICC) non-neuronale Zellen mesenchymalen Ursprungs sind, werden sie dennoch als intestinale Schrittmacherzellen bezeichnet, da sie offensichtlich in der Lage sind, neuronale Stimuli auf glatte Muskelzellen zu übertragen und sogenannte „slow waves“ zu generieren. Die Cajal-Zellen bilden dreidimensionale Netzwerke innerhalb der Tunica muscularis und sind sowohl untereinander als auch mit Muskel- und Nervenzellen durch Gap Junctions verbunden ¹.

Die Inzidenz der klinisch signifikanten gastrointestinalen Tumoren beträgt 10-20 pro Million pro Jahr ². Diese Zahl zugrundegelegt sind dies in Deutschland etwa 1200 Erkrankungen pro Jahr. Das mediane Alter bei Erkrankungsbeginn liegt zwischen 55 und 65 Jahren. Eine familiäre Disposition für GIST wurde beschrieben. Gastrointestinale Stromatumoren können zudem in jedem Anteil des Gastrointestinaltraktes auftreten, bevorzugt im Magen sowie im Dünndarm, jedoch auch im Ösophagus, Anorektum sowie extraluminal im Bereich des Peritoneums.

I.2 Tumorentstehung

Neu war die Erkenntnis, dass GIST nahezu immer eine Rezeptortyrosinkinase CD117 oder c-kit an ihrer Oberfläche tragen. Das Vorhandensein dieser Tyrosinkinase kennzeichnet zum einen die Entität der GIST, zum anderen ist sie gleichzeitig an der Tumorentstehung beteiligt. CD 117 oder c-kit ist das zelluläre Homolog des Onkogens v-kit, das erstmals 1986 im HZ4-Katzensarkom-Virus nachgewiesen wurde (kit = kitten, Kätzchen). Das c-kit-Protoonkogen, lokalisiert auf Chromosom 4q11-21, kodiert für eine Typ-III-Rezeptor-Tyrosinkinase, als deren Ligand 1990 der sogenannte Stammzellfaktor (SCF) identifiziert wurde. CD 117 ist auf zahlreichen Zellen einschließlich Knochenmarkstammzellen, Mastzellen, Melanozyten, Keimzellen und Cajal-Zellen nachweisbar.

Entscheidend für die Pathogenese ist jedoch nicht der Nachweis von CD 117 per se, sondern eine aktivierende Mutation im Rezeptor, die bei bis zu 90% der gastrointestinalen Stromatumoren nachweisbar ist. Eine Mutation der Tyrosinkinase führt zu einer Entkoppelung von der Ligandenaktivierung, so dass eine permanente Dimerisierung mit andauernder Signalweitergabe nach intrazellulär erfolgt (Abbildung 1) ³.

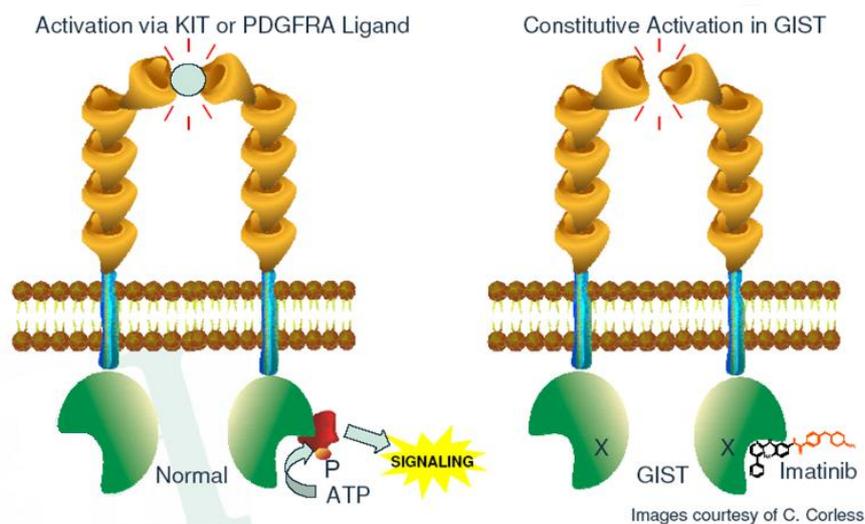


Abbildung 1

Heinrich et al., *J Clin Oncol* 2003;21:4342

Mit bis zu 70% am häufigsten betroffen ist das Exon 11, das für die juxtamembranöse Region kodiert. Mutationen in Exon 9 oder 13 sind mit etwa 11 bzw. 1% relativ selten (Abbildung 2).

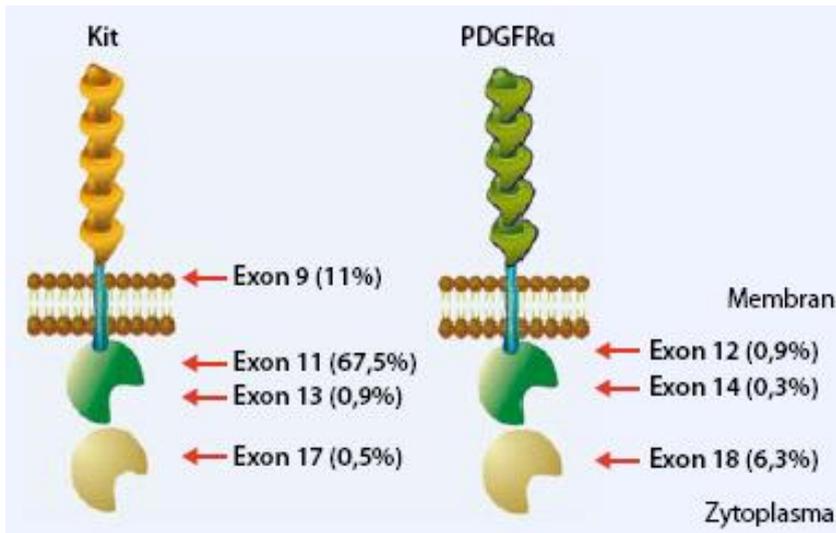


Abbildung 2

Heinrich et al., *J Clin Oncol* 2003;21:4342

I.3 Therapie der gastrointestinalen Stromatumoren

Mit den neuen histopathologischen, immunhistologischen und molekulargenetischen Erkenntnissen sowie der Entwicklung des einfach per os zu applizierenden Tyrosinkinaseinhibitors Imatinib (Glivec®) stand rasch eine hocheffektive Systemtherapie bei lokal fortgeschrittenen und metastasierten Tumoren zur Verfügung⁴. Die chirurgische R0-Resektion steht bei resektablen Tumoren weiterhin an erster Stelle. Hierbei können GIST des Magens abhängig von der Tumorgöße meist durch Magenteilresektion unter Einhaltung eines Sicherheitsabstandes entfernt werden. Bei GIST des Dünndarms ist eine Segmentresektion des tumortragenden Abschnitts mit Resektionsrändern im Gesunden ausreichend, ebengleiches gilt für GIST des Colorektum.

Die multiviscerale Resektion bei sehr großen gastrointestinalen Tumoren sollte unter Mitnahme der miteinbezogenen Nachbarorgane im Sinne einer en-bloc Resektion bei potentiell erreichbarer R0-Resektion unter Abwägung des individuellen allgemeinen Operationsrisikos keine Ausnahme darstellen. Aufgrund der niedrigen Inzidenz von lymphogenen Metastasen ist eine systematische Lymphdissektion nicht indiziert.

Bei Auftreten solitärer Metastasen oder residualer, metabolisch aktiver Tumormassen ist die Durchführung einer chirurgischen Resektion oder eines ablativen Verfahrens in jedem Fall individuell und interdisziplinär zu diskutieren.

I.4 Prognosefaktoren

Kriterien zur Unterscheidung von benignen und malignen gastrointestinalen Stromatumoren werden seit Jahren diskutiert. Die prognostisch bedeutendsten sind die Tumorgöße und die mitotische Aktivität. Aufgrund der Erkenntnis, dass selbst Tumoren von sehr geringer Größe und niedriger Mitosezahl gelegentlich metastasieren kann man davon ausgehen, dass fast jeder klinisch fassbare GIST ein malignes Potenzial aufweist. Zwei Vorschläge zur Beurteilung des Risikos von aggressivem Verhalten gastrointestinaler Stromatumoren haben sich zwischenzeitlich etabliert (Tabelle 1 und 2).

Insbesondere die Erkenntnis über Resistenzentwicklungen für Imatinib macht die Notwendigkeit einer genauen Vorhersagbarkeit für die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Rezidiven und Metastasen nach R0-Resektion von GIST deutlich. Verschiedene Ansätze zur Evaluation neuer, exakter Prognosefaktoren gerade in der Gruppe der high-risk Tumoren werden durch verschiedene Arbeitsgruppen weltweit erstellt und untersucht.

I.5 Neoadjuvante und adjuvante Therapiemaßnahmen

Aufgrund der hohen Wirksamkeit von Imatinib mit der Folge eines „downsizing“ des Tumors wird die Indikation zur Durchführung einer neoadjuvanten Therapie individuell festgelegt und von der ESMO (European Society of Medical Oncology)⁵ entsprechend empfohlen. Dies betrifft Patienten mit lokal fortgeschrittenen Tumoren welche primär nicht oder nur durch eine ausgedehnte multiviszzerale Resektion resektabel sind. Nach Überprüfung des Therapieansprechens wird zum Zeitpunkt des „best response“ die Indikation zur Operation reevaluiert. Neoadjuvant vorbehandelte Patienten wurden in die Datenerhebung des in dieser Arbeit untersuchten Patientenkollektivs nicht eingeschlossen.

Die Zulassung für die adjuvante Therapie mit Imatinib basiert auf den Ergebnissen einer großen kanadisch-amerikanischen Studie. In diese randomisiert kontrollierte Studie (ACOSOG Z9001) wurden 713 Patienten bei welchen ein GIST größer als 3cm kurativ reseziert wurde in zwei Gruppen aufgeteilt. In einer Gruppe erhielten die Patienten über ein Jahr lang Imatinib in der Dosierung von 400 mg/die, in der anderen Gruppe ein Placebo. Die Auswertung ergab, dass Imatinib die Rate des rezidivfreien Überlebens, primärer Endpunkt der Studie, nach einem Jahr von 83 auf 97 Prozent signifikant steigerte. Nach fast 20 Monaten hatten 20 Prozent, also ein Fünftel, der mit Placebo Behandelten einen Rückfall erlitten oder waren an den Folgen der Tumorerkrankung verstorben. In der Imatinib-Gruppe waren es acht Prozent⁶.

Eine adjuvante Therapie von Patienten nach potentiell kurativer Resektion eines GIST wird derzeit im europäischen Raum etabliert nachdem Imatinib erst vor wenigen Monaten (Mai 2009) in Europa für die Adjuvanz zugelassen wurde. Die Fragen nach den exakten Indikationskriterien und der notwendigen Dauer einer adjuvanten Therapiemaßnahme sind jedoch weiterhin nicht definitiv geklärt.

II. Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit ist es:

- Daten von Patienten zu erheben, die aufgrund des Vorliegens eines gastrointestinalen Stromatumors operiert wurden.
- das Outcome in diesem Patientengut nach chirurgischer Resektion zu evaluieren.
- Daten zur Morbidität und Mortalität nach chirurgischer Resektion zu erheben.
- mögliche prognostische Faktoren aus den erhobenen Daten herauszuarbeiten.
- die im eigenen Patientenkollektiv erhobenen Parameter und Ergebnisse auf Daten in der Literatur zu übertragen und kritisch zu bewerten.

III. Material und Methoden

III.1 Patienten

Es wurden konsekutiv alle Patienten die in den Jahren von 1997 bis 2006 in der Klinik für Allgemein Chirurgie, Visceralchirurgie und Thoraxchirurgie des Klinikum Nürnberg Nord wegen eines gastrointestinalen Stromatumors operiert wurden untersucht.

Die Reklassifizierung der zwischen 1997 und 2000 diagnostizierten ursprünglich als Leiomyom oder Leiomyosarkom klassifizierten Tumoren erfolgte durch das Institut für Pathologie des Klinikum Nürnberg Nord. Drei Kriterien zur GIST Klassifizierung wurden hierbei zugrundegelegt: 1) Tumorbezug zum gastrointestinalen Trakt, Mesenterium, Omentum, Retroperitoneum; 2) spindelzelliges und/oder epitheloides histologisches Erscheinungsbild passend zu GIST; 3) eindeutiges immunhistochemisches Markerprofil mit Nachweis von CD 117.

III.2 Datenerhebung

Daten und Krankheitsverlauf dieser 100 Patienten wurden anhand der Krankenakten ausgewertet und mit der Literatur verglichen.

Im Rahmen persönlicher Gespräche mit den Patienten oder deren Angehörigen sowie den behandelnden Hausärzten wurden die Daten von Patienten die zwischen dem 01.01.1997 und dem 31.12.2006 in der Klinik für Allgemein Chirurgie, Visceralchirurgie und Thoraxchirurgie des Klinikum Nürnberg Nord an einem gastrointestinalen Stromatumor operiert wurden anhand eines Erhebungsbogens (Anhang, Tabelle 8) erhoben und analysiert.

III.2.1 Definition der histologischen Kriterien

Die histologische Klassifizierung erfolgte durch das Institut für Pathologie des Klinikum Nürnberg Nord. Pathologische Tumorcharakteristika waren hierbei die Tumorgröße, die Mitosezahl, Positivitäten für CD 117 und CD 34 und immunhistochemischer Nachweis von S-100, Vimentin und Desmin. Limitierte Informationen lagen vor zu KIT Genmutationsanalysen.

In den festgelegten Resektionsausmaßen entsprach R0 einem mikroskopisch tumorfreien Resektatrand, bei mikroskopischem Vorhandensein von Tumorausläufern in die Resektatränder lag eine R1-Situation vor. Im Falle von makroskopisch belassenen Tumorrest lag eine R2-Situation vor.

III.2.2 Risikostratifizierung gastrointestinaler Stromatumoren

Die Stadieneinteilung der gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) erfolgte entsprechend der Risikostratifizierung nach Fletcher ⁷ (Tabelle 1).

Malignitätsrisiko	Tumorgröße (cm)	Mitosezahl/ 50 HPF*
Very low Risk	<2	<5
Low Risk	2-5	<5
Intermediate Risk	<5	6-10
	5-10	<5
High Risk	5-10	>5
	Unabhängig	>10
	>10	Unabhängig

* HPF: High power field

Tabelle 1: Risikostratifizierung gastrointestinaler Stromatumoren nach Fletcher

Zusätzlich erfolgte gesondert die Reevaluation der Patienten unter Berücksichtigung der Lokalisationsverteilung entsprechend der Risikostratifizierung nach Miettinen⁸ (Tabelle 2).

Tumorparameter		Risiko einer Tumorprogression			
Mitoserate	Größe	Magen	Duodenum	Jejunum/Ileum	Rektum
≤5/50 HPF	≤ 2cm	0%	0%	0%	0%
≤5/50 HPF	> 2-5 cm	1,9%	4,3%	8,3%	8,5%
≤5/50 HPF	> 5-10 cm	3,6%	24%	k.A.	k.A.
≤5/50 HPF	> 10 cm	10%	52%	34%	57%
>5/50 HPF	≤ 2 cm	k.A.	k.A.	k.A.	54%
>5/50 HPF	> 2-5 cm	16%	73%	50%	52%
>5/50 HPF	> 5-10 cm	55%	85%	k.A.	k.A.
>5/50 HPF	< 10 cm	86%	90%	86%	71%

* HPF: High power field

Tabelle 2:

Risikostratifizierung von primären gastrointestinaler Stromatumoren unter Berücksichtigung der Lokalisation nach Miettinen⁸

III.2.3 Operative Strategie

Das chirurgische Resektionausmaß entsprach unter der Zielvorgabe einer R0-Resektion dem Tumorausmaß. Bei allen Patienten wurde intraoperativ eine komplette Exploration der Abdominalhöhle durchgeführt. In allen Fällen in welchen eine sichere R0-Resektion organerhaltend durchgeführt werden konnte wurde die limitierte, organerhaltende Resektion durchgeführt. Hierzu zählten Wedge-Resektionen des Magens und Darmsegmentresektionen.

Patienten die sich mit einem lokal fortgeschrittenen Tumorleiden mit Infiltration von Nachbarorganen vorstellten wurden zur Erreichung eines sicheren R0-Status multivisceral en-bloc reseziert. Eine systematische Lymphadenektomie wurde nicht durchgeführt.

III. 3 Statistische Auswertung

Zur Deskription der metrischen Variablen wurden folgende Größen verwendet (Bezeichnung in den Tabellen): Anzahl (N), Mittelwert (Mittel), Standardabweichung (SDA), Minimum und Maximum (Min und Max), Quartile (25. und 75. Perzentil) und Median. Zur Deskription der kategorialen und ordinalen Daten wurden absolute und relative Häufigkeiten verwendet.

Die Häufigkeitsverteilungen von zwei unabhängigen Gruppen werden mit dem exakten Test von Fisher auf signifikante Unterschiede untersucht. Der Vergleich der Verteilung einer metrischen Variable zweier unabhängigen Gruppen wurde mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Alle Test wurden zweiseitig zum Niveau $p = 0.05$ gerechnet.

Zur Untersuchung des simultanen Einflusses mehreren Variablen auf eine binäre Zielvariable wurden logistischen Regressionen durchgeführt.

Zur Schätzung der Überlebenszeit, bzw. der rezidiv- und metastasenfren Zeit wurde die Kaplan-Meier-Schätzung verwendet. In diese gehen auch die Zeiten der zensierten Beobachtungen ein. Zensierte Werte sind die Zeiten von Patienten, die leben bzw. kein Rezidiv und keine Metastase entwickelt haben (dann entspricht die Überlebenszeit der Beobachtungszeit).

Als rezidivfreies Intervall wurde der Zeitraum von der Operation bis zum Auftreten des ersten Tumorrezidivs oder Metastasen zugrundegelegt. Diejenigen Patienten die zum Zeitpunkt des letzten follow-up rezidiv- und metastasenfrei waren und diejenigen welche unabhängig von GIST verstarben wurden in der Analyse mittels tumorfreier Überlebenszeit erfasst.

In die Analyse des rezidivfreien Überlebens wurden Patienten ohne Hinweise für das Vorliegen eines lokalen Rezidivs oder Metastasen eingeschlossen, ausgeschlossen wurden hierbei Patienten mit persistierender Erkrankung.

Patienten im metastasierten Stadium wurden gesondert berücksichtigt. Alle statistischen Analysen wurden mit dem Software Paket SAS 9.1 für Windows durchgeführt.

IV. Ergebnisse

IV1.1 Patienten- und Tumorcharakteristika

Die Analyse umfasst 100 Patienten (54 weibliche und 46 männliche) mit einer Altersverteilung zwischen 39 und 92 Jahren, das mediane Alter lag bei 67,8 Jahren.

Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 4,9 Jahre (Spannbreite 3,6 Monate bis 10,1 Jahre).

IV.1.2 Klinische Symptome

73 Patienten (73%) boten Symptome der Erkrankung. Das häufigste Symptom war mit 40% die gastrointestinale Blutung (n=40). Die Verteilung der übrigen Symptome war wie folgt: unspezifische abdominelle Schmerzen 18% (n=18), Anämie 12% (n=12) und tastbarer Tumor 3% (n=3).

IV.1.3 Tumorlokalisation

Die häufigste Tumorlokalisation war der Magen 67% (n=67) gefolgt von Jejunum/Ileum 20% (n=20) , Duodenum 10% (n=10), Kolon 2% (n=2) und 1% (n=1) Rektum.

IV.1.4 Histologisches Bild

Innerhalb der Untergruppen lag in der nicht metastasierten Gruppe in 63,4 % (n=59) der Fälle ein spindelzelliges histologisches Bild vor. In 10,8% (n=10) ein epitheloides und in 25,8% (n=24) ein histomorphologisch gemischtes epitheloid/spindelzelliges Wachstum vor. In der Untergruppe der Patienten mit metastasierten GIST war das histologische Erscheinungsbild in fünf Fällen (71,4%) gemischt und in zwei Fällen (28,6%) spindelzellig, ein rein epitheloides Zellwachstum lag in keinem der Fälle aus dieser Untergruppe vor.

IV.1.5 Tumorgroße und Mitoserate

Die mittlere Tumorgroße betrug in der Gruppe der very-low risk Tumoren 1,2 cm (0,6cm-2,0cm), in der high-risk Gruppe war diese mit 9,1cm (3,0cm – 23,0cm) deutlich größer. Eine Mitosezahl <5 /50 HPF lag bei allen Patienten aus den Gruppen very low risk und low risk vor. Mehr als 5 Mitosen pro 50 HPF waren hingegen bei 4 (22,2%) und 19 (90,5%) Patienten aus der intermediate- und high-risk Gruppe festzustellen.

IV.1.6 Synchrone Zweitmalignome

Im Kollektiv der 93 initial nicht metastasierten GIST Patienten wurde in 16 Fällen (17,2%) der gastrointestinale Tumor zufällig im Rahmen einer anderen Operation entdeckt.

Zweitmalignome die synchron zu dem diagnostizierten GIST vorlagen waren in der Gruppe der initial nicht metastasierten GIST Patienten bei 20 (21,5%) Patienten festzustellen. Die häufigsten Zweitmalignome waren colorectalen Ursprungs 30% (n=6) und Magenkarzinome 20% (n=5). Desweiteren lag zweimal 10% (n=2) ein Adenokarzinom der Lunge vor, zwei Patienten 10% (n=2) litten synchron unter einem Lymphom, vier an einem Pankreaskarzinom 20% (n=4) und ein Patient 5% (n=1) hatte ein Prostatakarzinom.

Der Tumorstatus zum Therapiezeitpunkt ist mit Bezug auf das Risikoprofil, das Resektionsausmaß und das Auftreten von Rezidiven und Metastasen in Tabelle 3 dargestellt.

IV.2 Therapie

Alle Patienten wurden operiert. In 94 (94%) Fällen konnte eine R0-Resektion erreicht werden. In 20 Fällen (95,2 %) aus 21 Fällen der high-risk Gruppe konnte eine R0 Resektion erzielt werden. In einem Fall 1 (4,8%) erfolgte eine R1-Resektion und in keinem Fall wurde makroskopisch Tumorrest belassen. Nur in 2 (28,6%) von 7 Fällen aus der Gruppe der Patienten mit bereits rezidierten oder metastasierten Tumoren konnte eine komplette Resektion des Rezidivs oder der Metastasen erreicht werden, in 5 (71,4 %) Fällen erfolgte eine R2-Resektion.

Tabelle 3 Klinische Daten und Tumorcharakteristika von einhundert GIST Patienten

<i>Tumorgröße (cm)</i>	<i>Mitosezahl Pro 50HPF</i>	<i>Risikogruppe</i>	<i>n</i>	<i>R 0</i>	<i>R 1</i>	<i>R 2</i>	<i>Rezidiv/Metastasen nach R0-Resektion</i>
< 2	<5	Very low	16	16	0	0	0 von 16
2-5	<5	Low	38	38	0	0	0 von 38
<5	6-10	Intermediate	18	18	0	0	2 von 18
5-10	<5						
5-10	>5	High risk	21	20	1	0	7 von 20
Unabhängig	>10						
>10	Unabhängig						
Metastasiert			7	2	0	5	2 von 2

IV.3 Überleben und prognostische Faktoren

Aus der Gruppe der very low risk, low risk und intermediate risk Tumoren traten in keinem Fall Rezidive nach R0 Resektion auf. In der Gruppe der high risk Tumoren waren zwei (9,5%) Rezidive nach R0-Resektion festzustellen.

Metastasen traten in den zwei low risk Gruppen nicht auf. Jedoch entwickelten zwei (11,1%) der Patienten aus der intermediate risk Gruppe und 5 Patienten (23,8%) aus der high risk Gruppe im weiteren Verlauf Metastasen. In allen Fällen waren die Metastasen intraabdominell lokalisiert. Der häufigste Metastasierungsort war hierbei die Leber mit 57,1% (n=4), gefolgt von Peritoneum mit 28,6% (n=2) und Omentum mit 14,3% (n=1).

Unter den R0-resezierten lag die mittlere Tumorgröße bei 7,0 cm (Spannbreite 4,0 - 17,0cm) in der Gruppe der Patienten mit Rezidiv- oder Metastasenauftreten.

Die mittlere Tumorgröße der rezidiv- und metastasenfreien, R0-resezierten Patienten betrug 4,62 cm (Spannbreite 4,18-23cm). Die mittlere Zeit bis zum Auftreten von Rezidiven bzw. Metastasen nach R0 Resektion lag bei 14 Monaten in der intermediate risk Gruppe und 23 Monate in der high risk Gruppe.

Es konnte ein signifikanter Unterschied zwischen dem Patientenkollektiv mit und dem Patientenkollektiv ohne Rezidiv/Metastase gefunden werden: Die Patienten mit Rezidiv/Metastase wiesen signifikant größere Tumoren und eine Mitosezahl größer 5 auf (Tabelle 4, 5).

Tabelle 4 Deskriptive Kenngrößen der Tumorgröße (cm) der R0-resezierten Patienten*

	N	Mittel	SDA	Min	25 %-Perz.	Median	75 %-Perz.	Max	p-Wert**
ohne Rezidiv/Metastase	84	4.62	4.18	0.60	2.00	3.45	6.00	23.0	0.017
Rezidiv oder Metastasen	8	7.10	4.25	4.00	4.40	6.00	7.50	17.0	

*ohne die Patienten mit metastasierendem GIST

**p-Wert des Mann Whitney U Tests auf Unterschiede der Mediane der beiden Gruppen

Tabelle 5 Zusammenhang zwischen Rezidiv/Metastase und Mitosezahl im Kollektiv der R0-resezierten Patienten*

Gruppe	Mitosezahl				p-Wert***
	≤ 5		> 5		
	Anzahl	%**	Anzahl	%**	
ohne Rezidiv/Metastase	69	98.6	1	1.4	0.0001
Rezidiv oder Metastase	15	68.2	7	31.8	

*ohne die Patienten mit metastasierendem GIST

**Die Prozentzahlen beziehen sich auf den Anteil Mitosezahl ≤ 5/ > 5 innerhalb der Gruppen (Zeilensumme=100 %)

***p-Wert des exakten Tests nach Fisher

Das Metastasierungs- und Rezidivrisiko sowie das Risiko eines tumorassoziierten Todes waren signifikant höher bei Patienten mit hohem Risikoprofil oder bereits metastasiertem Tumor.

4 (19,1%) Patienten der 21 Patienten aus der high-risk Gruppe starben tumorabhängig.

Innerhalb der Risikogruppe „high risk“ wurden die Patienten, die zum Zeitpunkt des Follow-up am Leben und tumorfrei waren (n=9), mit den Patienten bezüglich Alter, Geschlecht und mittlerer Tumorgröße verglichen, die nicht tumorfrei waren oder tumorabhängig verstorben sind (n=7). Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen gefunden werden.

In Abbildung 3 (Anhang) sind die Kaplan-Meier Überlebenskurven für den tumorassoziierten Tod in Abhängigkeit von der Risikogruppe illustriert. Das Risiko für ein tumorbedingtes Versterben steigt signifikant bei Patienten mit high-risk Tumoren und bereits metastasierten Tumoren. In der univariaten Analyse war die Tumorgröße eine signifikante Einflußgröße auf das Überleben (Anhang, Abbildung 4).

Der exakte Test von Fisher zum Vergleich der Wahrscheinlichkeit für einen tumorabhängigen Tod der R0- und R1/R2-resezierten Patienten lieferte einen p-Wert von $p=0.0001$. Damit verstarben die R1/R2-resezierten Patienten signifikant häufiger am Tumor als die R0-resezierten Patienten (Abbildung 5).

In diesem Abschnitt sind die Ergebnisse der Untersuchung des möglichen Einflusses der Histologie und des Geschlechts auf das Auftreten von Rezidiven und Metastasen dokumentiert.

Mit dem exakten Test von Fisher konnte zwischen den Patienten ohne Rezidive und Metastasen und denjenigen mit Rezidiven/Metastasen kein signifikanter Unterschied in der Histologieverteilung gefunden werden ($p = 0.314$) (Tabelle 6). Mit dem exakten Test von Fisher konnte ebenfalls zwischen den beiden Gruppen der Geschlechterverteilung kein signifikanter Unterschied gefunden werden ($p = 1.000$) (Tabelle 7).

Tabelle 6 Häufigkeiten der Histologiebefunde der Patienten mit und ohne Rezidiv/Metastase

Histologie	Rezidiv/Metastase				<i>p-Wert</i>
	ohne		mit		
	Anzahl	%*	Anzahl	%*	
spindelzellig	53	63.1	5	62.5	0,314
epitheloid	8	9.5	2	25.0	
gemischt	23	27.4	1	12.5	

*Die Prozentzahlen beziehen sich auf den Anteil der Histologiebefunde innerhalb der Untergruppen (Spaltensumme=100 %)

Tabelle 7 Die nachfolgende Tabelle enthält die Geschlechterverteilung der Patienten mit und ohne Rezidiv/Metastase

Geschlecht	Rezidiv/Metastase				<i>p-Wert</i>
	ohne		mit		
	Anzahl	%*	Anzahl	%*	
Männer	36	42.9	3	37.5	1,000
Frauen	48	57.1	5	62.5	

*Die Prozentzahlen beziehen sich auf den Anteil der Geschlechter innerhalb der Untergruppen (Spaltensumme=100 %)

IV.4 Tumorlokalisation

Im weiteren erfolgte die Untersuchung der Zusammenhänge von der primären Tumorlokalisation im Magen, Duodenum und Jejunum/Ileum auf das Auftreten von Rezidiven und Metastasen.

Keiner der untersuchten Zusammenhänge ist statistisch signifikant. Allerdings sind die Ergebnisse, durch die teilweise sehr geringen Fallzahlen, nur unter Vorbehalt interpretierbar.

IV.5 Patienten mit metastasierten GIST

Insgesamt 7 Patienten wiesen zum Zeitpunkt der Vorstellung in unserer Klinik ein bereits metastasierendes GIST-Leiden auf. Von diesen 7 sind 5 (71.4 %) an den Folgen des GIST verstorben.

Von den 7 Patienten die sich im metastasierten Stadium befanden waren zum letzten Zeitpunkt des Follow-up noch 2 (28,6%) am Leben.

Einer der noch lebenden Patienten hat nach der letzten Resektion unter laufender Imatinibtherapie keine nachgewiesenen metabolisch aktiven Tumormassen, der zweite Patient hat nicht resektable Lebermetastasen und wird derzeit mit Sunitinib (Sutent[®]) therapiert.

V. Diskussion

Ziel der vorliegenden Studie war es das Outcome von GIST Patienten anhand der Prognoseprädiktoren Resektionsausmaß, Tumorgröße und Mitosezahl zu evaluieren. Das Patientenkollektiv dieser monozentrischen Studie umfasst 100 konsekutive Patienten, die in den Jahren 1997 bis 2006 wegen eines gastrointestinalen Stromatumors in unserer Klinik operiert wurden. Zur Analyse des Einflusses von R0-Resektion, Tumorgröße und Mitosezahl auf die Prognose der Erkrankung erfassten wir aus unserem Gesamtpatientenkollektiv diejenigen Patienten die zur primären Resektion eines GIST eingewiesen wurden. In 7 Fällen erfolgte die Vorstellung zur Metastasen- oder Rezidivresektion nach vorausgegangener Operation in anderen Kliniken und erfolgter Therapie mit Imatinib. Diese Patienten haben wir gesondert betrachtet und in die Gesamtanalyse nicht eingeschlossen.

V.1 Prognostischer Stellenwert der R0-Resektion

Unsere Ergebnisse zeigen, daß die Prognose von GIST entscheidend von der Radikalität der chirurgischen Resektion, der Tumorgroße und der Mitosezahl beeinflusst wird. Die Rate der erzielten R0-Resektionen lag in unserer Untersuchung bei 94 Prozent ähnlich den Raten von 86 und 90 Prozent bei DeMatteo *et al*⁹ und Langer *et al*¹⁰. Die in der Literatur beschriebenen R0-Resektionsraten schwanken zwischen 50% und 90%^{4,11,12}.

Diese Schwankungsbreite der R0-Resektionsrate ist auf die Tumorcharakteristika der untersuchten Patientenkollektive zurückzuführen.

Unsere R0-Resektionsrate von 94% ist durch den hohen Anteil an zugewiesenen Patienten mit primär resektablen Tumoren zu begründen. Desweiteren war der Anteil der Patienten mit Rezidivtumoren oder Metastasen mit 7% in unserem Patientengut gering. Ein hoher Anteil an Patienten mit großen, organüberschreitenden Tumoren oder Patienten mit Rezidivtumoren und Metastasen an einem Gesamtkollektiv schlägt sich in einer durch diese Faktoren bedingten niedrigeren R0-Resektionsrate nieder.

In unserem Patientenkollektiv verstarben die R1/R2-resezierten Patienten signifikant häufiger tumorabhängig als die R0-resezierten Patienten.

Diese Ergebnisse sind in Übereinstimmung mit weiteren Studien welche ein besseres Gesamtüberleben in der Gruppe der Patienten mit einer kompletten Tumorentfernung im Vergleich zu derjenigen der nicht radikal operierten Patienten^{13,14,15} feststellen konnten. Die vollständige chirurgische Entfernung ist bei gegebener Resektabilität die Hauptsäule der Behandlung gastrointestinaler Stromatumoren.

V.2 Prognosefaktoren Tumorgroße und Mitosezahl

Neben dem Resektionausmaß sind die beiden Parameter Tumorgroße und Mitosezahl weitere entscheidende prognostischer Marker^{4,16}.

Auch wir konnten signifikante Unterschiede zwischen der Patientengruppe mit und der Patientengruppe ohne Rezidiv/Metastase bezogen auf die Tumorgroße

und Mitosezahl aufzeigen. Die Patienten mit Rezidiv/Metastase wiesen signifikant häufiger eine Mitosezahl größer 5 und durchschnittlich größere Tumoren auf.

Diese Ergebnisse sind in Übereinstimmung mit den Resultaten anderer Untersuchungen, welche Tumorgröße und Mitosezahl als die zwei wichtigsten Prognosefaktoren für gastrointestinale Stromatumoren ^{8,17,18} festlegen.

In unserem Patientenkollektiv entwickelte keiner der Patienten mit very low-, low- und intermediate-risk Tumoren ein Rezidiv nach R0-Resektion und bei nur 2 (2,8%) der Patienten aus diesen Risikogruppen traten im weiteren Verlauf Metastasen auf.

Beide Patienten sind der intermediate-risk Gruppe zugeordnet. Tumorgröße und niedrige Mitosezahl sind somit nicht grundsätzlich gleichzusetzen mit einem benignen Verhalten des Tumors und entsprechend guter Prognose ^{8,19,20,21}.

V.3 Tumorlokalisierung als prognostischer Marker

Miettinen et al ⁸ konnten beweisen, dass neben der Tumorgröße und Mitosezahl auch die Lokalisation des Primärtumors hinsichtlich der Häufigkeit des Auftretens von Rezidiven von prognostischer Relevanz ist. Im eigenen Patientenkollektiv konnte ein entsprechender Zusammenhang nicht festgestellt werden. Allerdings sind die Ergebnisse, durch die teilweise sehr geringen Fallzahlen, nur unter Vorbehalt interpretierbar.

V.4 Rezidivhäufigkeit und Metastasierungsmuster

7 (33,3%) von 21 Patienten aus der high-risk Gruppe entwickelten trotz R0-Resektion im weiteren Verlauf ein Rezidiv oder Metastasen und kein Patient aus der Untergruppe der Patienten mit metastasiertem Tumor wurde geheilt.

In den Studien von De Matteo et al. ⁹, Mudan et al ²¹ und Samiiian et al ¹² werden vergleichbare Rezidivraten von 40-70% in der Gruppe der GIST mit hohem Malignitätspotential beschrieben. Diese hohen Rezidivraten nach R0-

Resektion erfordern eine Verbesserung oder Ergänzung des aktuellen Therapiekonzeptes.

Wie in anderen Arbeitsgruppen^{8,11,14,22} traten das Rezidiv oder die Metastasen in unserem Patientenkollektiv in allen Fällen intraabdominell auf. Metastasen außerhalb des Abdomens, vor allem ossär und pulmonal sind selten.

Die meisten Rezidive oder Metastasen nach R0 Resektion eines high-risk GIST aus unserem Patientengut traten innerhalb von drei Jahren nach der Primäroperation auf. In anderen Untersuchungen wurden die ersten Rezidive oder Metastasen innerhalb der ersten zwei Jahre nach kompletter chirurgischer Entfernung diagnostiziert^{16,23}. Diese Diskrepanz ist möglicherweise auf ein nicht einheitlich durchgeführtes Nachsorgeprogramm zurückzuführen.

V.5 Adjuvante Therapiemaßnahmen

Die Analyse des rezidivfreien Überlebens hat gezeigt, dass es schwierig ist eine Patientengruppe klar zu definieren, die nach RO Resektion eines high-risk GIST einer adjuvanten Therapie zugeführt werden soll.

Aktuell laufen zu diesen Fragestellungen weltweit mehrere Studien zur Überprüfung der Imatinibtherapie in adjuvanter Absicht. Mit ersten Ergebnissen ist sicherlich erst im Verlauf von Jahren zu rechnen^{24,25,26,27}.

V.6 Rezidiv- und Metastasierungszeitpunkt

Die mittlere Nachbeobachtungszeit in unserem Patientenkollektiv betrug 4.9 Jahre. In diesem Zeitraum traten bei Patienten aus den beiden low-risk Gruppen keine Metastasen oder Rezidive auf.

Wie *Joensuu et al*¹⁴ berichten treten die meisten Rezidive und Metastasen in den ersten fünf Jahren nach der Primäroperation auf. Dies entspricht den Beobachtungen in unserem Patientenkollektiv, in dem der späteste Zeitpunkt bis zum Auftreten von Metastasen 2,8 Jahre nach der Primäroperation betrug.

Entsprechend ist eine strukturierte Nachsorge nach den Empfehlungen der ESMO (European Society of Medical Oncology)⁵ postoperativ durchzuführen, denn nur eine programmierte systemische Nachsorge der Patienten erhöht die Wahrscheinlichkeit frühzeitig eine resektable Rezidiv- oder Metastasensituation

zu detektieren und diese Patienten einer dann noch potenziell kurativen chirurgischen Therapie zuzuführen.

V.7 Nachsorge in Abhängigkeit von der Risikostratifizierung

*Mudan et al.*²¹ berichten über einzelne Fälle von Spätrezidiven in den low-risk Gruppen bis zu zehn Jahre nach der Primäroperation.

Dieses Auftreten von Tumorrezidiven und Metastasen nach R0-Resektion von gastrointestinalen Stromatumoren in diesen Subgruppen lässt eine gewisse maligne Tendenz aller gastrointestinalen Stromatumoren erkennen und erfordert als weitere Konsequenz die Erfassung und strukturierte Nachsorge jedes GIST Patienten unabhängig von dessen Risikostratifizierung.

Ob diese Einzelbeobachtungen lebenslange Nachsorgeuntersuchungen in allen Subgruppen rechtfertigen bleibt im Rahmen von Langzeitnachbeobachtungen an größeren Kollektiven noch zu klären.

Jüngsten Daten zufolge beträgt die 3-Jahres Überlebensrate der Patienten mit metastasierten GIST unter Imatinibtherapie etwa 68%²⁸. Das mittlere Überleben für diese Patienten lag in der Prä-Imatinib Ära zwischen 6 und 18 Monaten⁹.

V.8 Chirurgische Therapie von Rezidiven und Metastasen

Vor dem Hintergrund von Imatinib als vielmehr onkostatistischem denn cytotoxischem Medikament²⁹ sowie der Entwicklung von Imatinib-Resistenzen bei Patienten mit fortschreitendem oder metastasiertem Tumor^{30,31,32} ist bei Auftreten eines metabolisch aktiven, resektablen Rezidivs oder Metastasen die chirurgische Resektion ungeachtet des Vorhandenseins von Symptomen zu diskutieren.

Wir konnten bei zwei (28,6%) von den sieben von uns erfassten Patienten mit bereits metastasiertem GIST oder GIST-Rezidiv eine R0-Resektion erzielen.

Beide Patienten entwickelten im weiteren Verlauf unter Fortsetzung der Imatinib-Therapie erneut Metastasen oder ein Tumorrezidiv. Zum letzten Zeitpunkt des Follow-up waren beide Patienten am Leben. Die geringe Patientenzahl und die kurze Nachbeobachtungszeit dieser Patienten erlaubt

keine Aussage bezüglich des Outcome nach Metastasen- bzw. Rezidivresektion in unserem Patientengut.

*Andtbacka et al*³³ konnten jedoch ein Verbesserung des Gesamtüberlebens nach chirurgischer R0-Resektion von Tumorrezidiven oder Metastasen unter Imatinibtherapie aufzeigen und *Aparicio et al*³⁴ konnten in ihrem Patientenkollektiv in 40% eine R0-Resektion von Rezidiven oder Metastasen assoziiert mit einem besseren Outcome verzeichnen.

Neumutationen können bei sonst gutem Ansprechen auf Imatinib zu isoliert progredienten Metastasen oder Tumoranteilen führen. Hier kann in Einzelfällen die Indikation zur Resektion gerechtfertigt sein^{29,35,36}.

VI. Zusammenfassung

Die komplette chirurgische Resektion bleibt trotz verbesserter medikamentöser Therapieoptionen die einzige Möglichkeit gastrointestinale Tumore kurativ zu behandeln. Vor allem in der Gruppe der high-risk GIST stehen wir einer großen Anzahl an Patienten gegenüber die ein hohes Risiko in sich bergen trotz kompletter chirurgischer Entfernung ein Rezidiv oder Metastasen zu entwickeln. Es gilt diese Hochrisikopatienten gezielt zu selektionieren. Die molekularpathologische Tumorcharakterisierung könnte zukünftig zur optimierten Patientenauswahl entscheidend beitragen indem sie exakte prognostischen Variablen zur Erstellung des Tumorrisikoprofils hervorbringt. Mit diesen Prädiktoren und entsprechend angepassten adjuvanten und neoadjuvanten Therapiekonzepten ist eine deutliche Steigerung der Heilungsraten und Verlängerung der Überlebenszeiten zu erwarten. Nur die unmittelbare und schnelle Umsetzung der neuen molekulargenetischen Erkenntnisse in die laufenden Therapiekonzepte ist erfolgversprechend in der Therapie von GIST. Dieses Konzept ist sicherlich der Grundstein für die zukünftige Behandlung von Malignomen.

Solange Rezidive in allen Subgruppen auftreten ist die konsequente Nachsorge aller GIST Patienten unabhängig vom erhobenen Risikoprofil zu fordern.

VII. Literaturverzeichnis

1. Thuneberg L. Interstitial cells of Cajal: intestinal pacemaker cells ?
Adv Anat Embryol Cell Biol 1982;71:1-130
2. Nilsson B, Bümbling P, Meis-Kindblom JM, Oden A, Dortok A, Gustavsson B, Sablinska K, Kindblom L-G. Gastrointestinal stroma tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era – a population based study in western Sweden. *Cancer* 2005;103(4):821-9.
3. Reichardt P, Hohenberger P, Schmidt U. Gastrointestinaler Stroma-Tumor . *Kompendium Internistische Onkologie* 2006 ISBN 978-3-540-20657-6, 96:3999-4013
4. Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikkala M *et al.* Effect of the tyrosin kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. *N Engl J Med* 2001; 344 (14):1052-6.
5. Blay JY, Bonvalot S, Casali P, Choi H, Debiec-Richter M, Dei Tos A.P, Emile J.-F, Gronchi A, Hogendoorn P.C.W, Joensuu H, Mac Clure J, Maurel J, Nupponen N, Ray-Coquard, Reichardt P, Sciot R, Stroobants R, vanGlabbeke 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. *Ann Oncol.* 2005;16:566-578.

6. De Matteo RP, Ballman K, Antonescu C Maki R, Pisters PWT, Demetri G, Bleckstein M, Blanke CD, von Mehren M, Brennan M, Patel S, McCarter, Polikoff JA, Tan BR, Owzar B. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet* 2009;337:1097-1104
7. Fletcher CD, Bermann JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, O`Leary TJ, Rubin BP, Sobin LH. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Hum Pathol.* 2002; 33:459- 465
8. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Seminars in Diagnostic Pathology* 2006; 23:70-83
9. De Matteo RP, Lewis JJ, Leung D, Mudan SS, Woodruff JM, Brennan MF. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg* 2000; 231: 51-58
10. Langer C, Gunawan B, Schuler P, Huber W, Fuzesi L, Becker H. Prognostic factors influencing surgical management and outcome of gastrointestinal stromal tumours. *Br J Surg* 2003;90: 332-339
11. Wu P, Langerman B, Ryan C, Hart J, Swiger S, Posner M. Surgical treatment of gastrointestinal stromal tumours in the imatinib (STI-571) era. *Surgery* 2003; 134(4): 656-65.
12. Bucher P, Villinger P, Egger J, Buhler L, Morel P. Management of gastrointestinal stromal tumours: from diagnosis to treatment. *Swiss Med Wkly* 2004;134 (11-12):145-53.

13. Miettinen M, El-Rifai WE, Sobin LH, Lasota J. Evaluation of malignancy and prognosis of gastrointestinal stromal tumors: a review. *Hum Pathol*. 2002;33:478-483.
14. Joensuu H, Fletcher C, Dimitrijevic S, Silberman S, Roberts P, Demetri G. Management of malignant gastrointestinal stromal tumors. *Lancet Oncol* 2002;3:655-64.
15. Pithorecky I, Cheney RT, Kraybill WG *et al*. Gastrointestinal stromal tumors: current diagnosis, biologic behavior and management. *Ann Surg Oncol* 2000;7:705-12.
16. Pierie J-PEN, Choudry U, Muzikansky A, *et al* The effect of surgery and grade on outcome of gastrointestinal stromal tumors. *Arch Surg*. 2001;136:383-389
17. Miettinen M, Makhlouf H, Sobin L, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the jejunum and ileum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 906 cases before imatinib with long-term follow up. *Am J Surg Pathol* 2006;30:477-89.
18. Gupta M, Sheppard BC, Corless CL, MacDonell KR, Blanke CD, Billingsley KG. Outcome following surgical therapy for gastrointestinal stromal tumors. *J Gastrointest Surg* 2006;10:1099-1105.
19. Miettinen M, Majidi M, Lasota J. Pathology and diagnostic criteria of gastrointestinal stromal tumours (GISTs): A review. *Eur J Cancer* 2002; 38 (Suppl 5): S39-S51
20. Greenson JK. Gastrointestinal stromal tumors and other mesenchymal lesions of the gut. *Mod Pathol* 2003;16:366-375.

21. Mudan SS, Conlon KC, Woodruff JM, Lewis JJ, Brennan MF. Salvage surgery for patients with recurrent gastrointestinal sarcoma: prognostic factors to guide patient selection. *Cancer* 2000; 88:66-74.
22. Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors and leiomyosarcomas in the colon: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 44 cases. *Am J Surg Pathol* 2000; 24:1339-1352.
23. Samiian L, Mitchell W, Velanovich V. Evaluation of Gastrointestinal Stromal Tumors for Recurrence Rates and Patterns of Long-Term Follow-Up. *Am Surg* 2004; 70:187-92
24. DeMatteo RP. (2001) A phase III randomized double-blind study of adjuvant STI571(Gleevec) versus placebo in patients following the resection of primary gastrointestinal stromal tumor (GIST). Available: http://www.acosog.org/studies/synopses/Z9001_Synopsis.pdf
25. DeMatteo RP. (2001) A phase II study of adjuvant STI571 (Gleevec) therapy in patients following completely resected high-risk primary gastrointestinal stromal tumor (GIST). Available: http://www.acosog.org/studies/synopses/Z9000_Synopsis.pdf
26. Casali PG. (2004) Phase III randomized study of adjuvant imatinib mesylate versus observation only in patients with completely resected localized gastrointestinal stromal tumor at intermediate- or high-risk of relapse. Available: <http://www.eortc.be/protoc/Details.asp?Protocol=62024>
27. Joensuu H. Phase III randomized study of short (12 months) versus long (36 months) duration of adjuvant treatment with the tyrosine kinase inhibitor imatinib mesylate of operable GIST with a high risk for recurrence. Available: <http://www.ssg-org.net/>

28. Verweij J, Casali PG, Zalcberg J, LeCesne A, Reichardt P, Blay JY, Issels R, van Oosterom A, Hagendoorn PCW, van Glabbeke M, Bertulli R, Judson I. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet* 2004;364:1127-1134.
29. Gold JS, DeMatteo RP. Combined surgical and molecular therapy: the gastrointestinal stromal tumor model. *Ann Surg* 2006;244:176-184
30. Wakai T, Kanda T, Hirota S *et al.* Late resistance to imatinib therapy in a metastatic gastrointestinal stromal tumor is associated with a second KIT mutation. *Br J Cancer* 2004; 90(11):2059-61.
31. Tamborini E, Bonadiman L, Greco A, *et al.* A new mutation in the KIT ATP pocket causes acquired resistance to imatinib in a gastrointestinal stromal tumor patient. *Gastroenterology* 2004;127(1):294-9.
32. Heinrich MC, Corless CL, Blanke CD, Demetri GD, Joensuu H, Roberts PJ, Eisenberg BL, von Mehren M, Fletcher C, Sandau K, McDougall K, Ou W, Chen C, Fletcher JA. *J Clin Oncol* 2006;24(29):4764-4774.
33. Andtbacka RH, Ng CS, Scaife CL, Cormier JN, Hunt KK, Pisters PWT, Pollock RE, Benjamin RS, Burgess MA, Chen LL, Trent J, Patel SR, Raymond K, Feig BW. *Ann Surg Oncol* 2007;14(1): 14-24.
34. Aparicio T, Boige V, Sabourin JC, Crenn P, Ducreux M, LeCesne A, Bonvalot S. Prognostic factors after surgery of primary resectable gastrointestinal stromal tumours. *Eur J Surg Oncol* 2004; 30:1098 - 1103

35. Hohenberger P, Reichardt P, Gebauer B, Wardelmann E. Gastrointestinale Stromatumoren – derzeitige Konzepte der chirurgischen Therapie. *Dtsch Med Wochenschr* 2004;129:1817-1820.
36. Bauer S, Hartmann JT, de Wit M, et al. Resection of residual disease in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumors responding to treatment with imatinib. *Int J Cancer* 2005;117:316-325.

VIII Anhang

Tabelle 8 Erhebungsbogen

1. Name:			
2. Vorname:			
3. Geburtsdatum:			
4. Alter:			
5. Geschlecht:	1-männlich	2-weiblich	
6. PLZ:			
7. Ort:			
8. Straße:			
9. Tel:			
10. Hausarzt:			
Tumorart:			
11. 0-very low, 1-low, 2-intermediate, 3-high			
12. 0-spindelzellig, 1-epitheloid, 2-gemischt			
13. 0-Magen, 1-Duodenum, 2-Jejunum/Ileum, 3-Kolon, 4-Rektum			
14. 0-(<5cm), 1- (5-10cm), 2- (>10cm)			
15. 0- GI Blutung, 1- Anämie, 2-abdominelle Schmerzen, 3-Tumor tastbar, 4- asymptomatisch			
16. Zweittumor	0-nein	1-ja	
17. Zufallsbefund:	0-nein	1-ja	
18. CD 117	0-negativ	1-positiv	
19. CD34	0-negativ	1-positiv	
20. Resektion	0-R0	1-R1	2-R2
21. Rezidiv	0-nein	1-ja	
22. Zeitpunkt des Rezidivs nach OP	0-1Jahr, 1-2Jahre, 2-3 Jahre, 3- 4Jahre, 4- 5Jahre, 5-6Jahre, 6-7Jahre, 7-8Jahre		
23. Metastasenaufttritt	0-nein	1-ja	
24. Zeitpunkt der Metastasenentdeckung	0-1Jahr, 1-2Jahre, 2-3 Jahre, 3- 4Jahre, 4- 5Jahre, 5-6Jahre, 6-7Jahre, 7-8Jahre		
25. Ort der Metastasierung	0-Leber, 1-Peritoneum, 2-andere		
26. Therapie mit Imatinib	0- nein	1-ja	
27. Therapiebeginn mit Imatinib nach Metastasierung	0-nein	1-ja	
28. Dosierung	0-400mg	1-600mg	2- >600mg
29. Chirurgische Vorstellung nach Rezidiv- bzw. Metastasendetektion	0-nein	1-ja	
30. Nachsorgeuntersuchungen durchgeführt	0-nein	1-ja	
31. Nachsorge mittels	0-CT, 1-PET, 2-Sono, 3-Endoskopie		
32. Nachsorgeintervall	0-1/2 jährlich, 1-jährlich, 2->jährlich		
33. Pat. lebt	0-nein	1-ja	
34. Pat. tumorfrei	0-nein	1-ja	
35. Pat. verstorben	0-nein	1-ja	
36. Todesursache GIST	0-nein	1-ja	

Abbildung 3 Schätzung des Überlebens bis zum tumorabhängigen Tod

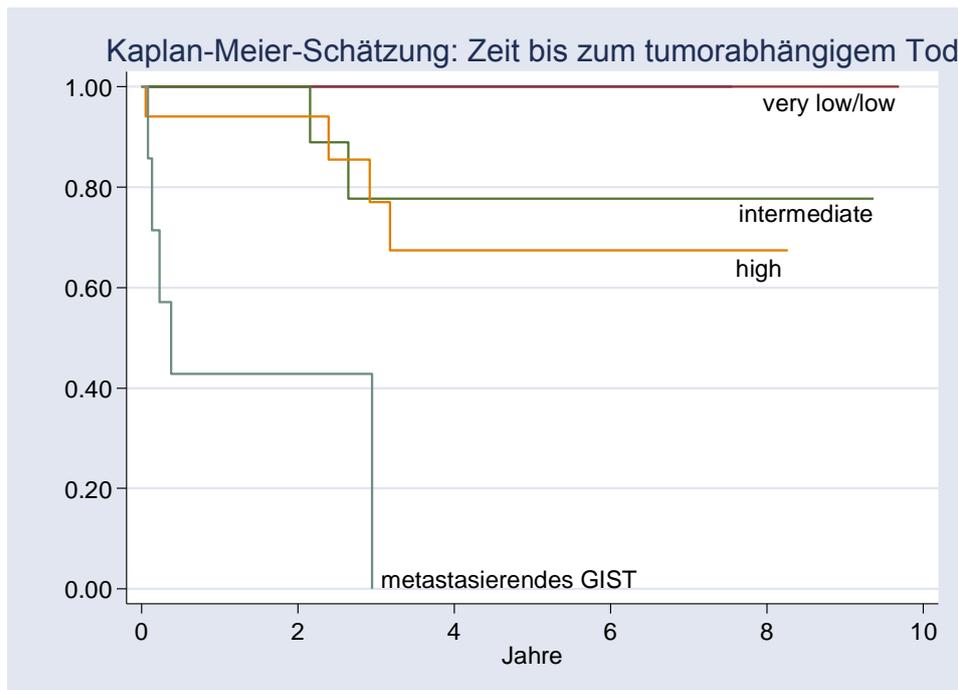


Abbildung 4 Kaplan-Meier Schätzung des Überlebens in Abhängigkeit von Tumorgröße

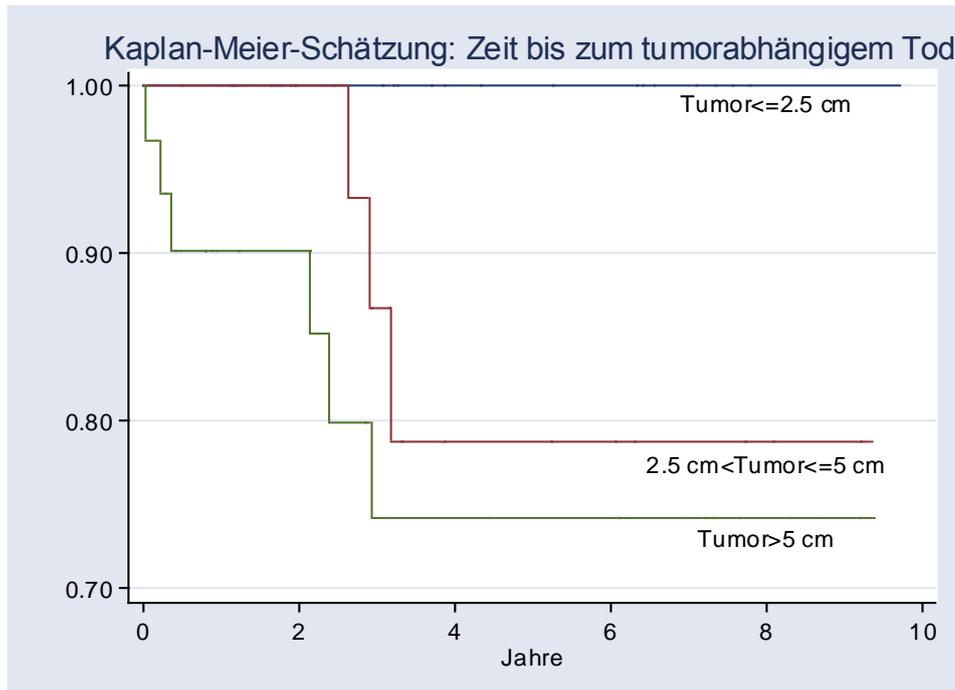


Abbildung 5 Zusammenhang zwischen Resektionsausmaß und Überleben

