Universitätsklinikum Ulm
Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie
Prof. Dr. med. Doris Henne-Bruns

Klinikopathologische Merkmale und Outcome bei 133 Extragastrointestinalen Stromatumoren unter Berücksichtigung der Lokalisation im Vergleich mit 976 Gastrointestinalen Stromatumoren des Magens und des Dünndarms

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm.

Max Neubert, Hagen
2015

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth
1. Berichterstatter: PD Dr. Klaus Kramer
2. Berichterstatter: Prof. Dr. Markus Juchems
Tag der Promotion: 18.12.2015

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....IV

1 Einleitung.....1
1.1 Überblick.....1
1.2 Epidemiologie.....1
1.3 Symptomatik.....2
1.4 Lokalisation.....2
1.5 Extragastrointestinale Stromatumoren.....2
1.6 Histomorphologie.....3
1.7 Molekulare Pathogenese.....3
1.8 Immunhistochemische Marker.....4
1.9 Risikoklassifikation.....6
1.10 GIST-Syndrome und GANT.....7
1.11 Therapie.....8
1.12 Fragestellung.....10

2 Material und Methodik..... ..... .11
2.1 Gerätschaften.....11
2.2 Software.....11
2.4 Auswertungsmethodik und Statistik.....14

3 Ergebnisse 18
3.1 Epidemiologie.....18
3.2 Histomorphologie, Immunhistochemie und Genetik.....22
3.3 Risikoklassifikation.....25
3.4 Therapie und Outcome.....27
3.5 EGIST-Lokalisation und Analyse ausgewählter Subgruppen.....33
3.6 Omentale bzw. mesenteriale EGIST im Vergleich mit Magen- bzw. Dünndarm-GIST.....41
3.7 Zusammenfassung der Ergebnisse.....62

4 Diskussion.....64
4.1 EGIST allgemein.....64
4.2 EGIST-Lokalisation und -Subgruppen.....69
4.3 EGIST-Definition.....74
4.4 Magen- und Dünndarm-GIST.....77

5 Zusammenfassung.....80

6 Literaturverzeichnis.....82

7 Anhang.....95

Danksagung.....98

Lebenslauf.....99

Abkürzungsverzeichnis

a	Jahre
ATP	Adenosintriphosphat
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CD	cluster of differentiation
cm	Zentimeter
CT	Computertomografie
DFS	disease-free-survival
d.h.	das heißt
DOG	discovered on GIST (entdeckt in GIST)
DSS	disease-specific-survival
EGIST	extragastrointestinale(r) Stromatumor(en)
GANT	gastrointestinal autonomic nerve tumour
GI	gastrointestinal
GIST	gastrointestinale(r) Stromatumor(en)
HR	Hazard Ratio
HPF	high power field(s)
IGF	Insulin-like growth factor
ICC	interstitial Cells of Cajal
ICLC	interstitial Cajal-like cells
JAK	Januskinase
KI	Konfidenzintervall
MAP	mitogen aktiviertes Protein
mg(/d)	Milligramm (pro Tag)
MR	Mitoserate
n	Anzahl
NF	Neurofibromatose
n.n.b.	nicht näher bezeichnet
NSE	neuronenspezifische Enolase
o.g.	oben genannt
OR	Odds Ratio
PDGFR	platelet-derived growth factor receptor

PET	Positronenemissionstomografie
PI3K	Phosphatidylinositol-3-Kinase
PKC	Proteinkinase C
p.o.	per os
R/M	Rezidive/Metastasen
s.	siehe
SMA	smooth-muscle-actin
SD	standard deviation (Standardabweichung)
s.o.	siehe oben
STAT	signal transducer and activator of transcription
s.u.	siehe unten
TDEL	tumor dependent exitus letalis
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
u.a.	unter anderem
u.U.	unter Umständen
vs.	versus (gegenüber)
z.B.	zum Beispiel
ZKA	Zentralklinikum Augsburg
z.T.	zum Teil

1 Einleitung

1.1 Überblick

Gastrointestinale Stromatumoren (GIST) sind mesenchymale Tumoren des gastrointestinalen Hohlorgansystems, welche in Abhängigkeit von Tumorgröße, Mitoserate und der Tumorlokalisation in ihrem Risikopotential eingeschätzt werden. In der historischen Entwicklung handelt es sich bei GIST um eine eher junge Gruppe, welche vor ihrer Identifizierung häufig als andere glattmuskuläre Neoplasien wie Leiomyome, Leiomyosarkome, Neurofibrome oder Schwannome (fehl)diagnostiziert wurden. Mit fortschreitender Verbesserung und Neuentwicklung diagnostischer Methoden wie zunächst der Elektronenmikroskopie und der spezifischen immunhistochemischen Färbung gelang in den 1990er Jahre mit dem Nachweis der c-kit-Mutation schließlich ein entscheidender Schritt, GIST als eigene Tumorentität von den o.g. Neoplasien abzugrenzen [60]. Seither sind GIST Gegenstand intensiver wissenschaftlicher Forschung. Viele Fragen, insbesondere zur Risikoklassifizierung und zu den Merkmalen seltener Subgruppen wie z.B. EGIST (Extragastrointestinale Stromatumoren) sind weiterhin Gegenstand kontroverser Diskussion.

1.2 Epidemiologie

Obgleich GIST die häufigsten mesenchymalen Tumoren der gastrointestinalen Hohlorgane darstellen [49, 111, 115, 136, 155] treten sie mit einen Anteil von 1-3% aller gastrointestinalen Neoplasien [31, 95, 116] relativ selten auf. Die Inzidenz wird in der Literatur zwischen 0,68 bis 2 Neuerkrankungen pro 100000 Einwohner und Jahr angegeben [49, 111, 115, 136, 154,155].
Der Erkrankungsgipfel liegt in der 6. und 7. Lebensdekade mit einem Median im Bereich des 60. Lebensjahrs. Sehr selten finden sich GIST auch bei Kindern, z.B. im Rahmen von genetischen Syndromen oder auf Grundlage von familiären Keimbahnmutationen. GIST weisen in der Regel keine Geschlechtsspezifität auf; es existieren aber in der Literatur Hinweise darauf, dass GIST bei Männern im Vergleich zu Frauen einen maligneren Verlauf haben könnten [97].

1.3 Symptomatik

Die klinische Symptomatik präsentiert sich meist unspezifisch. Symptome sind u.a. Schmerzen, gastrointestinale Obstruktion oder gastrointestinale Blutung. Nicht selten werden GIST als Zufallsbefund im Rahmen einer Routinediagnostik oder bei einem chirurgischen Eingriff wegen anderer Ursachen entdeckt. Fehldiagnosen (z.B. als Leiomysarkom) werden aufgrund der Seltenheit von GIST in der Literatur gelegentlich beschrieben [106, 124, 126].

1.4 Lokalisation

Prinzipiell kann jeder Abschnitt des Hohlorgansystems befallen sein; es gibt jedoch eindeutige Präferenzen bei der Lokalisation. Am häufigsten finden sich GIST im Magen (60-70%) oder im Dünndarm (20-30%), seltener entsteht der Tumor auch im Kolorektum (5-10%) oder im Ösophagus (<5%) [2, 28, 36].
Metastasen finden sich vorwiegend in der Leber (65%) und im Peritoneum (21%) [97], wobei diese disseminieren können. Eine Metastasierung in Lymphknoten, Lunge, Knochen oder Haut ist zwar möglich, aber äußerst selten [29].

1.5 Extragastrointestinale Stromatumoren

Eine seltene Subgruppe von GIST (im Bereich von <1,5 bis <10% [1, 38, 71, 128, 132]) bilden die Extragastrointestinalen Stromatumoren (EGIST), welche im Gegensatz zu allen anderen GIST keine (nachweisbare) anatomische Verbindung zum Gastrointestinaltrakt aufweisen. Histologisch, immunhistochemisch und genetisch zeigen diese Tumoren jedoch ähnliche Charakteristika wie konventionelle GIST [132, 164, 165, 168].
Häufige EGIST-Lokalisationen sind das Omentum und das Mesenterium [164, 168] – laut einiger Autoren zeigen omentale EGIST oft Ähnlichkeit mit Magen-GIST und mesenteriale EGIST Ähnlichkeit mit Dünndarm-GIST [1, 132]. Es finden sich darüber hinaus auch Berichte von GIST in ungewöhnlichen Lokalisationen wie Pankreas [72], Douglasraum [44, 106, 167] oder Pleura [87].

Die Existenz von „echten“ EGIST – also solchen, welche nachweislich ohne Verbindung zum Gastrointestinaltrakt entstehen und bei denen es sich nicht um Metastasen oder Disseminate bestehender GIST handelt – wird in der Literatur kontrovers diskutiert [1]. Der Nachweis eines „echten“ EGIST ist laut Agaimy et al. (2006) wirklich eine Herausforderung und erfordert ein sehr sorgfältiges Vorgehen seitens des Chirurgen in Kooperation mit dem Pathologen, da der Nachweis oder Ausschluss einer (eventuell kleinflächigen) Verbindung zum GI-Trakt für die Unterscheidung zwischen „echten“ und „falschen“ EGIST von entscheidender Bedeutung ist [1].

1.6 Histomorphologie

GIST-Zellen präsentieren sich in drei histomorphologischen Erscheinungsformen. Der Spindelzelltyp, welcher in 70% der Fälle vorliegt, zeigt zigarrenförmige Kerne und ein fischgrätenartiges Wachstumsmuster. Am zweithäufigsten (20-30%) wird der epitheloide Typ beschrieben [41, 101, 133, 102]. Der Mischtyp weist sowohl spindelzellförmige als auch epitheloide (ca. 10%) Anteile auf [41, 101]. Die Lokalisation des Tumors scheint mit dem histomorphologischen Typus zu korrelieren [145].
Für Magen-GIST werden von einigen Autoren acht Subtypen unterschieden. Dabei handelt es sich um sklerosierend-spindelzellige, palisadenartig-spindelzellige Typen mit Vakuolen, hyperzellulär-spindelzellige, sarkomatös-spindelzellige, sklerosierend-epitheloidzellige mit synzytiellem Muster, epitheloidzellige mit inkohäsivem Muster, hyperzellulär-epitheloidzellige und sarkomatös-epitheloidzellige Formen [102]. Für die routinemäßige Anwendung im klinischen Alltag hat diese Differenzierung jedoch keine Bedeutung.

1.7 Molekulare Pathogenese

Nach bisherigem Kenntnisstand beruht die Pathogenese der meisten GIST auf einer durch Mutationen hervorgerufene liganden-unabhängigen Aktivierung einer Typ-III-Rezeptor-Tyrosinkinase. In der Mehrzahl der Fälle handelt es sich bei dieser Rezeptor-Tyrosinkinase um c-Kit (75-90%), in selteneren Fällen um PDGFRα (5-10%), alle übrigen GIST werden Wildtyp-GIST genannt. Die Folge ist eine Aktivierung proliferationsstimulierender Signalwege [9] und letztendlich die Proliferation des Tumors [75, 134]. Man geht heute allgemein davon aus, dass sich GIST aus den interstitial Cajal cells (ICC) entwickeln [60].

Physiologische Funktion dieser Zellen ist die Motilitätsteuerung im autonomen Nervensystem des GI-Trakts. ICCs weisen sowohl Merkmale von neuronalen als auch glattmuskulären Zellen auf und sind wie GIST-Zellen abhängig von der Stammzell-c-Kit-Interaktion. Die Zellen, aus welchen sich EGIST entwickeln sind immer noch Gegenstand kontroverser Diskussion. Sogenannte interstitial Cajal-like cells (ICLCs), weisen ähnliche Eigenschaften wie ICCs auf und finden sich an verschiedenen Stellen im Abdominal- und Beckenraum [17, 151]. Andere Studien weisen auf das Vorliegen von ICCs auch an extragastrointestinalen Lokalisationen hin [108, 122].

Auf genetischer Ebene findet sich bei etwa 80% aller GIST eine aktivierende Punktmutation im c-kit-Gen, welches auf Chromosom 4q12 lokalisiert ist. Die Folge ist die Überexpression des Genprodukts c-Kit mit einer Überstimulierung proliferationsinduzierender Signalwege (PI3K, JAK/STAT3, Ras/MAP-Kinase-Pathway) [75, 134]. Die Lokalisation der Mutation in c-kit ist in absteigender Häufigkeit in Exon 11 (knapp 75%), gefolgt von Exon 9 (5-13%), Exon 13 (1-2%) und Exon 17 (1%) [33, 88, 84, 99, 102, 135] zu finden.

In ca. 8% aller GIST findet sich die Mutation im PDGFRα-Gen [134], welches sich ebenfalls auf Chromosom 4q12 befindet und wie c-kit für eine Typ-III-Rezeptor-Tyrosinkinase kodiert [60]. Das Genprodukt ist PDGFRα. Auch hier findet sich durch eine Überexpression des Genprodukts eine Überstimulierung proliferationsinduzierender Signalwege, die letztlich zur Tumorentstehung führt. Häufige Lokalisation der Mutation bei PDGFRα sind in absteigender Häufigkeit Exon 18, 12 und 14 [24, 83, 92, 134].

Nach bisherigem Kenntnisstand schließen sich c-kit- und PDGFRα-Mutationen gegenseitig aus [32].

GIST vom Wildtyp findet man bei 12-15% aller GIST [134]. Diese treten insbesondere auch bei Patienten mit GIST im Rahmen einer Neurofibromatose Typ I auf [6, 74, 93] (s.1.10).

1.8 Immunhistochemische Marker

Es existiert eine Vielzahl immunhistochemischer Marker, welche die Diagnose GIST unterstützen und differenzieren. Die größte Bedeutung kommt hier sicherlich dem Protein c-Kit (CD117) zu [138, 161]. Außer GIST zeigen auch andere Gewebe und Tumoren Positivität für c-Kit, z.B. Mastzellen, Seminome und kleinzellige pulmonale Karzinome

[58, 95, 98]. Aktivierende Genmutationen von c-kit, wie bei GIST, sind dort jedoch nicht bekannt [16].

Der weitaus größte Anteil (95%) der GIST-Fälle exprimiert c-Kit. Ausnahmen sind selten [164]. Für die Diagnose c-Kit-negativer GIST ist der Nachweis des Proteins DOG-1 („discovered on GIST-1“), welches mittlerweile zum diagnostischen Standard gehört, oder der Proteinkinase C theta (PKC θ) hilfreich [14, 64, 69, 109, 164, 159]. DOG-1 weist eine Spezifität von 100% für GIST auf und wird bei über 90% der GIST-Patienten exprimiert [87, 105, 162]. PKC θ wird im Zusammenhang mit c-Kit-negativen GIST auch als Angriffspunkt für neue molekulare Therapieansätze diskutiert [35].

PDGFRα wird allein von 3-5% der GIST exprimiert [56]. Physiologisch ist diese Tyrosinkinase an der Signaltransduktion, Zellkommunikation und der embryonalen Lungenentwicklung beteiligt.

Je nach Lokalisation exprimieren GIST das transmembranäre, sialysierte Glykoprotein CD34 mehr oder weniger stark. In ösophagealen und rektalen GIST beträgt die Häufigkeit von CD34 bis zu 95-100%, in gastralen GIST sind es 80-85%, während in Dünndarm-GIST bei 50% eine Expression nachweisbar ist. Die Expression von CD34 hat keine prognostische Bedeutung [99, 102]. Seine physiologische Funktion ist bislang weitgehend unbekannt, es scheint eine Kontrollfunktion bei der Hämatopoese zu haben [15].

Marker für glatte Muskelzellen wie das α-smooth-muscle-Aktin (SMA) oder Desmin werden ebenfalls gelegentlich von GIST exprimiert. SMA-Positivität zeigt sich in ca. 20-40% aller GIST [41, 104] und ist – möglicherweise als Zeichen einer geringeren Entdifferenzierung der Zellen – mit einer günstigeren Prognose verbunden [99, 102]. Dünndarm-GIST exprimieren SMA häufiger als Magen-GIST.

Desmin-Positivität bei GIST ist im Vergleich dazu seltener (<2%) [41], und kommt am ehesten in Magen- und Ösophagus-GIST vom epitheloiden Typ vor [102]. Laut Agaimy et al. (2006) kann der Nachweis von desminpositivem glattem Muskelgewebe im Tumor den Verdacht auf einen nicht vollständig vom GI-Trakt gelösten EGIST („falscher“ EGIST) unterstützen, da dies eine enge Beziehung des Tumors mit der gastrointestinalen Muskelwand nahelege [1].

Als Marker für Bindegewebe exprimieren GIST regelhaft das Intermediärfilament Vimentin [97].

Selten (in ca. 5% der Fälle) [41] zeigen GIST eine Positivität für das Protein S-100, einen Marker für neuronales Gewebe (Gliazellen, Melanozyten, Melanomzellen, Schwannzellen, Chondrozyten und andere). S-100 wird häufiger von Dünndarm-GIST als von gastralen

GIST exprimiert [99] und scheint mit einer schlechteren Prognose zumindest für letztgenannte vergesellschaftet zu sein [99, 102]. Darüber hinaus wird S-100 häufig von Gastrointestinalen Autonomen Nervenscheidentumoren (GANT) exprimiert, einer Sonderform von GIST. Hierbei handelt es sich um Neoplasien der autonomen Nervenplexus des Gastrointestinaltrakts (Näheres s. Abschnitt 1.10).

1.9 Risikoklassifikation

Das Malignitätspotential von GIST einschließlich EGIST ist in Relation zu anderen Neoplasien vergleichsweise gering. Es wird durch die Größe des Tumors im maximalen Diameter, die Mitoserate (angegeben in Anzahl der Mitosen pro 50 High-Power-Fields) [99, 102] und auch durch die Lokalisation des Tumors bestimmt (s. Tabelle 1).
Das erste und auch heute noch gültige Klassifikationsinstrument ist die Consensus-Klassifikation nach Fletcher et al. (2002) [41]. Hier werden GIST nach Größe und Mitoserate in vier Risikogruppen (Very Low, Low, Intermediate und High) unterteilt. Es existieren mittlerweile mehrere Klassifikationssysteme zur Einteilung von GIST in verschiedene Risikogruppen. Insbesondere die High-Risk-Gruppe ist trotz dieser Instrumente noch recht inhomogen im Outcome, sodass eine weitere Unterteilung (z.B. in High-Risk- und Very-High-Risk-GISTs) wünschenswert wäre.
2006 publizierten Mietinnen et al. ein neues Klassifikationsystem, welches die Fletcher-Klassifikation erweiterte, indem sie berücksichtigt, dass Dünndarm-GIST (und fraglich auch GIST anderer Lokalisationen) im Vergleich zu Magen-GIST ein höheres Maligniätspotential aufweisen. Bei Mietinnen wird eine Einteilung in Magen- und Dünndarm-GIST vorgenommen, wobei alle nicht im Magen lokalisierte GIST das gleiche Malignitätspotential wie GIST des Dünndarms zugeordnet wird (man könnte insofern auch differenzieren in Magen GIST und Nicht-Magen GIST) [29, 96].
Weitere Klassifikationssysteme wurden von Huang et al. (2007) [63] sowie von Hornick et al. (2007) [61] und Joensuu (2008) [65] erarbeitet. Mitoserate, Tumorgröße im maximalen Durchmesser und Tumorlokalisation werden bei all diesen Systemen einbezogen, bei Joensuu kommt zusätzliche die Tumorruptur als Parameter hinzu. Bei Hornick et al. und Joensuu waren auch EGIST (zusammengefasst mit anderen Lokalisationen unter Dünndarm-GIST) von Anfang an als Subgruppe definiert. Es existiert mittlerweile auch eine TNM-Klassifikation für GIST (mit Unterteilung in Magen- und Dünndarm-GIST),

welche jedoch aufgrund ihrer unzureichenden Berücksichtigung GIST-spezifischer Charakteristika weder in der Alltagspraxis noch in der wissenschaftlichen Literatur relevant berücksichtigt wird.

Tabelle 1: Übersicht Risikoklassifikationen nach Fletcher et al., Miettinen et al., Hornick et al., Joensuu und Huang et al. I=Very-Low-Risk, II=Low-Risk, III=Intermediate Risk, IV=High-Risk. MR /50 HPF=Mitoserate pro 50 High-Power-Fields.

MR (/50 HPF)	Tumorgröße (cm)	Magen/Dünndarm u.a.				
		Fletcher [41]	Mietinnen [96]	Hornick [61]	Joensuu [65]	Huang [63]
≤5				<5/50 HPF		
	≤2	I / I	I / I	I / I	I / I	I / I
	>2 und ≤5	II / II	II / II	I / II	II / II	I / I
	>5 und ≤10	III / III	II / III	II / III	III / IV	II / II
	>10	IV / IV	III / IV	III / IV	IV / IV	III / III
>5 und ≤10				≥5/50 HPF		
	≤2	III / III	II / IV	I / III	III / III	II / II
	>2 und ≤5	III / III	III / IV	III / IV	III / III	II / II
	>5 und ≤10	IV / IV	IV / IV	IV / IV	IV / IV	III / III
	>10	IV / IV	IV / IV	IV / IV	IV / IV	III / III
>10						
	≤2	IV / IV	II / IV	wie oben	IV / IV	III / III
	>2 und ≤5	IV / IV	III / IV		IV / IV	III / III
	>5 und ≤10	IV / IV	IV / IV		IV / IV	IV / IV
	>10	IV / IV	IV / IV		IV / IV	IV / IV

1.10 GIST-Syndrome und GANT

Sehr selten, d.h. in <5% der Fälle, treten GIST im Rahmen von Syndromen auf. Am häufigsten sind GIST mit der Neurofibromatose Typ 1 vergesellschaftet. Patienten mit NF1 zeigen ein erhöhtes Risiko, einen GIST zu entwickeln; der Zusammenhang ist bereits seit einigen Jahren bekannt [6, 48, 78, 89, 94, 150]. Wie bereits erwähnt handelt es sich dabei häufig um GIST vom Wildtyp. Die häufigste Lokalisation ist der Dünndarm, die Tumoren sind meist multipel, klein und mitotisch inaktiv [93]. Es gibt Untersuchungen, die darauf hinweisen, dass für die Pathogenese NF1-assoziierter GIST eine erblich bedingte Inaktivierung des Proteins Neurofibromin verantwortlich ist. Neurofibromin reguliert physiologisch hemmend den MAP-Kinase-Signalweg. Der Verlust dieser inhibierenden Regulationskontrolle wirkt onkogen und fördert die Tumorentstehung [89, 139].

Unter Carney-Triad versteht man das gemeinsame Auftreten von einem GIST mit einem pulmonalen Chondrom und einem Paragangliom. Für die Diagnose ist das Auftreten von zwei dieser Neoplasien hinreichend. Meist sind jüngere Frauen betroffen. Der GIST findet sich ausschließlich im Magen und zeigt in der Regel eine epitheloide Zellmorphologie. Genetisch findet sich eine Prädominanz des Wildtyps [147].

Extreme Raritäten sind familiäre GIST-Syndrome [117]. Weltweit sind inzwischen etwa 23 Familien bekannt bei denen die Disposition, an GIST zu erkranken, erblich ist [113]. Molekularpathologisch handelt es sich um eine autosomal dominant vererbte aktivierende Keimbahnmutation, was bedeutet, dass alle Körperzellen von der Mutation betroffen sind. Bei elf Familien befindet sich die Mutation im c-kit-, bei einer im PDGFRα-Gen [7, 23].

Eine weitere Sonderform von GIST sind die Gastrointestinalen Autonomen Nervenscheidentumoren (GANT). Urspungszellen der GANT sind Zellen des Meissner- und Auerbachplexus, welche das autonome Nervensystem des GI-Trakts bilden. Ansonsten weisen GANT viele Charakteristika auf, die auch für GIST typisch sind: Positivität für c-Kit, CD34 und Vimentin. Andere häufig von GANT exprimierten Marker sind die neuronenspezifische Enolase (NSE), S-100, Synaptophysin und Chromogranin A. Die sichere Abgrenzung von GIST erfolgt über die Analyse der Ultrastruktur mittels Elektronenmikroskopie [90, 127, 144].

1.11 Therapie

Therapieziel und Voraussetzung für einen kurativen Ansatz ist die vollständige chirurgische Resektion des Tumors [80] mit einem Sicherheitsabstand von möglichst 2 cm [11, 101]. Oft sind kleinere Eingriffe (Wedge-Resektion des Magens, Segmentresektionen des Darms) ausreichend. Laparoskopische Verfahren zeigen insbesondere bei Tumoren von <5 cm eine hohe Erfolgsrate und Sicherheit bezüglich des disease-free-survival (bis 100%) [114, 118, 143]. Eine Lymphadenektomie muss in der Regel nicht erfolgen, da GIST nur äußerst selten lymphatisch metastasieren. Bei kompletter chirurgischer Resektion variieren die Ergebnisse studienabhängig bezüglich 5-Jahres-Überleben und Rezidivrate. Die Rezidivrate reicht dabei von 15-50%, die 5-Jahres-Überlebens-Rate von 50-90% [54, 79, 82, 141, 145].
Konventionelle Chemotherapeutika zeigen bei GIST (und EGIST) keine oder nur sehr eingeschränkte Wirkung. Für die medikamentöse Therapie kommen Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) zur Anwendung, welche die Liganden-unabhängige Aktivierung der Tyrosinkinasen hemmen und somit die proliferationsinduzierende Signalkaskade unterbinden. Der für die first-line-Therapie gebräuchliche TKI ist Imatinib (Glivec®), ein

oral bioverfügbares 2-Phenylaminopyriminderivat, welches ursprünglich zur Therapie der chronisch-myeloischen Leukämie entwickelt wurde [34, 70, 140]. Die erste Anwendung von Imatinib als GIST-Therapeutikum erfolgte im Jahr 2000 [67], seit 2002 ist es in Deutschland zur GIST-Therapie zugelassen. Es verhindert kompetitiv die Bindung von ATP an die Tyrosinkinase und hemmt damit wirksam und selektiv sowohl c-kit und PDGFRα als auch Bcr-Abl und PDGFRβ. Die empfohlene Standarddosis beträgt 400 mg/d p.o. und kann bei Bedarf auf 600-800 mg/d erhöht werden. Bei Nachweis einer c-kit-Exon-9-Mutation werden bereits initial 800 mg/d verabreicht [19, 20, 107]. Der Mutationsstatus des Tumors ist für Erfolg und Dosierung der TKI-Therapie von Bedeutung [97].

Eine neoadjuvante TKI-Therapie kann insbesondere bei großen Tumormassen die Prognose durch Reduktion der Tumormasse und Down-Staging vor der Resektion begünstigen [29, 107]. Eine genaue Kontrolle des Ansprechens auf die TKI-Therapie durch z.B. (PET-)CT ist dabei unabdingbar [77].

Nach R0-Resektion profitieren die Patienten von einer über 3 Jahre durchgeführten adjuvanten TKI-Therapie im Sinne eines längeren rezidivfreien Überlebens [66]. Bei nicht vollständig resezierten oder nicht resezierbaren GIST kann die additive bzw. alleinige TKI-Therapie als palliative Option implementiert werden [77]. Dies verdoppelt das mittlere Überleben palliativer GIST-Patienten nach Diagnosestellung gegenüber Patienten, die keine TKI-Therapie erhalten, auf 4,8 Jahre [29].

Bei Tumorprogression unter Imatinib trotz Dosiserhöhung kann – nach sorgfältiger Abklärung der Ursache des Therapieversagens, insbesondere im Hinblick auf die Compliance und erworbene Sekundärmutationen – auf einen anderen TKI umgestellt werden. Für die second-line-Therapie zugelassen ist Sunitinib [30, 47], welches entweder kontinuierlich mit einer Dosierung von 37,5 mg oder in Intervallen (vier Wochen Sunitinib, dann zwei Wochen Pause) mit einer Dosierung von 50 mg oral verabreicht wird [46, 47].

Unerwünschte Wirkungen von Imatinib sind u.a. Blutbildveränderungen (Anämie, Leukopenie), Ödeme, Fatigue und Diarrhoe. Sunitinib zeigt ähnliche Nebenwirkungen, wobei die gastrointestinalen ausgeprägter sind als bei Imatinib. Bei Sunitinib muss zusätzlich die Schilddrüse verlaufskontrolliert werden, da es die Schilddrüsenfunktion inhibiert [77]. Bei den sehr seltenen Knochenmetastasen kann eine Radiotherapie zur Anwendung kommen [77].

1.12 Fragestellung

Ziel der vorliegenden Arbeit ist eine möglichst umfassende Charakterisierung der extragastrointestinalen Stromatumoren (EGIST) sowie die Darstellung von etwaigen Unterschieden im Hinblick auf Ätiopathogenese, Epidemiologie, Histologie, Immunhistochemie, Genetik, Therapie und Outcome im Vergleich zu konventionellen GIST. Als Vergleichskollektiv dienen in der vorliegenden Arbeit GIST des Magens und Dünndarms, wo GIST am häufigsten (ca. 80 – 90%) lokalisiert sind. Als noch nicht lange bekannte und kontrovers beurteilte Subgruppe von GIST konnten die Charakteristika von EGIST bislang noch nicht vollständig und eindeutig definiert werden. Die größte dem Autor bekannte Studie umfasst 48 Fälle, darüber hinaus handelt es sich bei den meisten Studien um Einzelfallberichte. Um ein größeres und repräsentativeres Kollektiv von EGIST-Patienten zu erhalten wurden mehrere Studienkohorten aus 38 Studien gepoolt, wodurch die Evaluationskohorte mehr als 100 Patienten umfasst. Nach aktuellem Kenntnisstand ist dies die bisher größte Evaluationsanalyse zum Thema EGIST.

Des Weiteren soll auch untersucht werden, ob es innerhalb des Kollektivs der EGIST in Abhängigkeit von der Lokalisation (in erster Linie Omentum und Mesenterium, wo die meisten EGIST auftreten) analog zu Magen- und Dünndarm-GIST zu unterschiedlichen Merkmalsausprägungen kommt, insbesondere im Hinblick auf das Outcome. In Studien von Agaimy et al. (2006) [1] und Reith et al. (2000) [132] werden omentalen EGIST ähnliche Charakteristika zugeschrieben wie Magen-GIST und mesenterialen EGIST ähnliche Eigenschaften wie Dünndarm-GIST. Demzufolge müssten zwischen omentalen und mesenterialen EGIST signifikante Unterschiede bezüglich verschiedener Parameter, insbesondere des Risikoprofils und des Outcomes, bestehen. Ob dies bestätigt werden kann, soll ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Arbeit sein.

Außerdem werden hier die kontroversen Auffassungen über die Existenz von EGIST thematisiert. In einer Studie von Agaimy et al. (2006) wurde der größte Teil der untersuchten 14 „sogenannten EGIST“ als Metastasen von GIST identifiziert oder als GIST, deren Verbindung zum GI-Trakt bei der initialen Resektion übersehen wurde. Der Anteil von „echten“ EGIST an GIST würde sich demnach deutlich verringern [1].

2 Material und Methodik

2.1 Gerätschaften

- Patientenaufklärungsbögen mit Informationen zur Erkrankung selbst und Hinweise zu Zielen, Arbeitsweise und Datenschutz des Ulmer GIST-Registers
- Einwilligungsschreiben mit frankierten Rücksendebriefumschlägen
- Telefon

2.2 Software

- Datenbank
  1. Microsoft® Office Access 2007, Microsoft Corporation, USA
  2. GIST-Data-Workbench Application
- Literaturrecherche
  1. Pubmed.org
  2. Microsoft® Office Excel 2007, Microsoft Corporation, USA
- Auswertung
  1. IBM SPSS V19

2.3 Patientenkollektiv

Die EGIST-Patienten wurden zum größten Teil mittels einer Literaturrecherche über Pubmed.org und zu einem kleineren Teil aus dem bereits bestehenden Ulmer GIST-Register akquiriert. Die Kontrollgruppe entstammt vollständig dem Ulmer GIST-Register und beinhaltet 976 Magen- und Dünndarm-GIST als typische und gut erforschte Vertreter der gastrointestinalen Stromatumoren.

In der Literaturrecherche fanden sich 47 Studien zum Thema EGIST, wobei es sich bei 34 Publikationen um Einzelkasuistiken handelte [4, 18, 21, 22, 26, 39, 42-44, 50-53, 68, 71, 72, 76, 86, 87, 91, 106, 110, 119, 120, 124, 126, 142, 146, 151, 152, 156, 158, 166, 167]. In 4 Studien wurde von 2 bis 39 EGIST-Patienten berichtet [112, 164, 165, 168] (s. Abbildung 1). Insgesamt fanden sich inklusive der EGIST-Patienten aus dem Ulmer GIST-Register

218 EGIST-Patienten (194 Literaturecherche, 23 GIST-Register, s.u.). Von 47 Studien wurden 7 ausgeschlossen, weil die Arbeiten keinen ausreichenden Rückschluss der aufgeführten Merkmalsausprägungen auf einzelne Patienten erlaubten [12, 40, 45, 62, 73, 81, 85]. Darüber hinaus wurde eine Studie von Agaimy et al. (2006) nicht einbezogen, da fast alle dort zunächst aufgeführten EGIST im Nachhinein als konventionelle GIST identifiziert werden [1]. Auch eine Studie, welche ausschließlich pankreatische EGIST umfasste, wurde ausgeschlossen, da hier ebenfalls kein Rückschluss vom Merkmal auf den einzelnen Patienten möglich war [122].

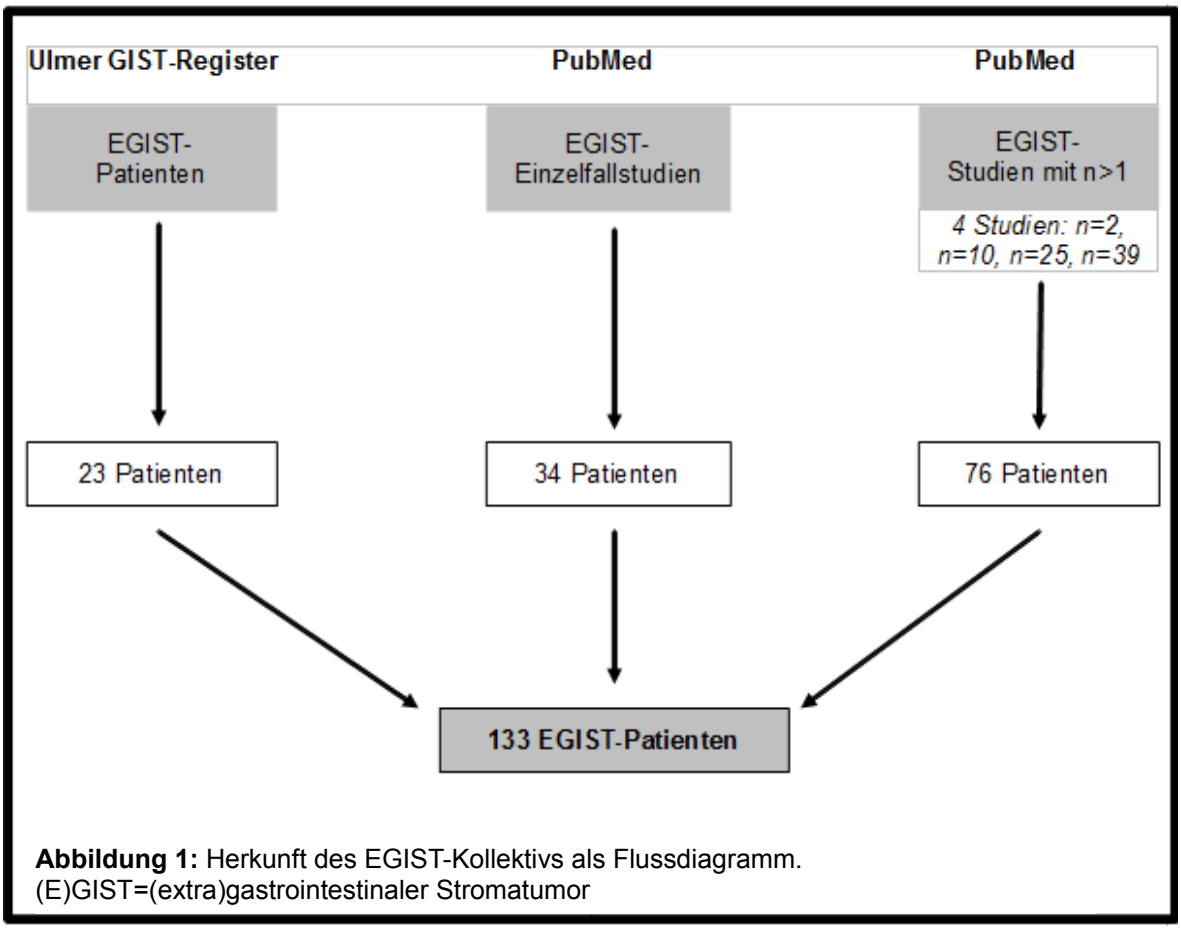

Abbildung 1: Herkunft des EGIST-Kollektivs als Flussdiagramm.
(E)GIST=(extra)gastrointestinaler Stromatumor

Schließlich bleibt eine Kollektivgröße von 133 EGIST-Patienten (110 aus der Literatur, 23 aus dem GIST-Register). Die Datensätze dieser Patienten wurden in eine an die Datenbank des Ulmer GIST-Registers angepassten Excel-Tabelle übertragen. Aus dem Design der vorliegenden Arbeit ergibt sich natürlicherweise, dass die Datensätze unterschiedlich vollständig sind. Bei Parametern, die als besonders wichtig erachtet wurden – hierzu gehören Ersterkrankungsalter, Geschlecht, Tumorlokalisation, Tumorgröße und Mitoserate – wurde ein möglichst hoher Prozentsatz an Daten angestrebt, was jedoch insbesondere im Hinblick auf die Mitoserate nicht immer realisiert werden konnte. Zu anderen Parametern

– Histologie, Immunhistochemie, Genetik, Therapie und Outcome – konnten z.T. nur unvollständige Datensätze erhoben werden. Die Prozentangaben im Ergebnisteil beziehen sich immer auf die Zahl der Patienten, zu denen Daten vorliegen, die Bezugszahl variiert mit der Datenvollständigkeit zu den jeweiligen Parametern.

23 EGIST-Patienten stammen aus dem Kollektiv des unabhängigen multizentrischen Ulmer GIST-Registers (seit 2005). Darin werden GIST-Patienten in der Region um Ulm und aus Süddeutschland registriert. Zu den Kooperationspartnern gehören neben dem Universitätsklinikum Ulm das Bundeswehrkrankenhaus Ulm sowie die Kliniken in Aalen, Augsburg (ZKA), Bad Cannstadt, Biberach, Esslingen, Göppingen, Heidenheim, Kempten, Ludwigsburg, Ludwigshafen, Memmingen, Nürtingen, Ravensburg, Ruit, das Katharinenhospital, das Marienhospital und das Robert-Bosch-Krankenhaus in Stuttgart, sowie die Klinik in Villingen-Schwenningen. Das gesamte Patientenkollektiv des Ulmer GIST-Registers umfasst ca. 1000 Patienten (Stand: Frühjahr 2013). Dokumentiert werden neben pseudonymisierten Stammdaten Tumorlokalisation, Mitoserate, initiale Tumorgröße, Histomorphologie, immunhistochemische Charakteristika, Mutationsstatus und Vorhandensein von Nekrosen und Ulzerationen. Ebenso erfasst werden klinische Daten wie u.a. Zeitpunkt der Erstdiagnose, Initialsymptome, der weitere Krankheitsverlauf, Diagnostik, Therapie einschließlich Resektionsstatus und TKI-Therapieprofil sowie das Auftreten von Rezidiven oder Metastasen. Die Patientenregistrierung erfolgt idealerweise durch Meldung der jeweiligen Kooperationspartner, nach vorangehender Aufklärung und schriftlicher Einwilligung. Nach postalischer Zustellung von Zustimmungserklärung und eines Übereignungsvertrages für eventuelle Gewebepräparate, werden die o.g. Patientendaten über Patienten, Hausärzte, sowie die klinischen Kooperationspartner weiter in das Register überführt. Möglichst in halbjährlichem, mindestens jedoch in jährlichem Abstand erfolgen sodann Follow-up-Kontakte mit den Patienten und deren behandelnden Ärzten.
Alle Informationen wurden in persönlichem oder telefonischem Kontakt mit den Patienten und deren Hausärzten bzw. weiterbehandelnden Ärzten erhoben. Dabei wurden Daten zum Remissionsstatus, aktuelle GI-Beschwerden und Follow-up-Untersuchungen seit Erstdiagnose bzw. letztem Follow-up ebenso wie die Verträglichkeit einer etwaig eingenommenen TKI-Therapie sowie das Auftreten von Rezidiven oder Metastasen abgefragt. Die EGIST-Lokalisation wurde in Erfahrung gebracht und im Falle eines Exitus letalis wurde die Todesursache klärend ermittelt.

Zum Zwecke der Zusammenstellung eines möglichst großen Patientenkollektivs wurde ein Großteil der in der Literatur vorhandenen EGIST in die vorliegende Arbeit einbezogen. Es wird daher in der Diskussion gelegentlich auf Studien Bezug genommen, welche in die vorliegende Arbeit eingeflossen sind. Dies ist an entsprechender Stelle gekennzeichnet.

2.4 Auswertungsmethodik und Statistik

Bei der Auswertung wurden folgende Parameter berücksichtigt: Geschlecht, Ersterkrankungsalter, Tumorgröße und -lokalisation, Histomorphologie, Mitoserate, Immunhistochemie, Resektionsstatus und TKI-Therapie-Modus, Genetik, das Auftreten von Rezidiven oder Metastasen, GIST-bedingter und tumorunabhängiger Exitus letalis, sowie disease-free-, disease-specific- und overall-survival.

Das Patientenkollektiv umfasst 133 EGIST-Patienten, 23 aus dem Ulmer GIST-Register und 110 aus der Literaturrecherche. Die Kontrollgruppe von 976 Patienten mit Magen- und Dünndarm-GIST wurde ausschließlich aus dem Ulmer GIST-Register rekrutiert. Für den dann folgenden, zweiten Untersuchungsschritt wurden aus beiden Kollektiven Subgruppen gebildet (s.u.) und vergleichend analysiert.

Für die deskriptive Statistik wurden Mittelwert, Median, Standardabweichungen sowie Maxima und Minima bestimmt.

Zur Bestimmung signifikanter Unterschiede bezüglich der Häufigkeit eines Merkmals zwischen der EGIST- und der Vergleichsgruppe sowie im Vergleich einzelner Subgruppen untereinander fand der Chi-Quadrat-Test Anwendung. Ab einem p-Wert von $<0,05$ (entspricht einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$) wurden die Unterschiede als signifikant erachtet. Bei kleinen Patientenzahlen ($n\leq5$) wurde zusätzlich der exakte Test nach Fisher zur Auswertung herangezogen und neben dem Chi-Quadrat Test angegeben. Im Folgenden wurden, sofern nicht anders bezeichnet, alle angegebenen p-Werte mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests ermittelt. In den Tabellen ist zur besseren Lesbarkeit nur der Chi-Quadrat-Test angegeben. Lediglich wenn sich im Chi-Quadrat-Test eine Signifikanz zeigt, welche im Test nach Fisher nicht zu beobachten ist, wird dies auch in den Tabellen angemerkt.

Für die Feststellung der Signifikanz von Unterschieden der Mittelwerte bestimmter Merkmale fand der T-Test Anwendung.

Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer bestimmten Merkmalsausprägung wurde

über die Odds Ratio bestimmt; auf die Berechnung des relativen Risikos wurde verzichtet, da dies bei einer retrospektiven Arbeit nicht sinnvoll durchführbar ist.
Für die Überlebenszeitanalysen kam neben der Aufschlüsselung nach 1-, 3- und 5-Jahres-Überleben in Lifetables die Methode nach Kaplan und Meier zur Anwendung.
Hier wurden das overall-survival (OS), das disease-specific-survival (DSS) und das disease-free-survival (DFS) berechnet. Zur Berechnung signifkanter Unterschiede fand hier der Log-Rank-Test sowie der Breslow-Test Anwendung. Der Breslow-Test bewertet frühere Ereignisse (z.B. einen eingetretenen Exitus letalis) stärker, der Log-Rank-Test hingegen bewertet alle Ereignisse gleich. Zusätzlich wurde im Falle signifikanter Ergebnisse eine multivariate Analyse (korrigiert für Alter und Geschlecht) mit Bestimmung der Hazard Ratio durchgeführt. Die Ergebnisse der multivariaten Analyse werden der besseren Übersichtlichkeit wegen nur in den Tabellen dargestellt.
Das overall-survival (OS) bezeichnet das Überleben jedes Patienten bis zum letzten bekannten Follow-up oder zum Tod jedweder Ursache.
Das disease-specific-survival (DSS) bezieht sich auf das Überleben bis zum GIST-bedingten Exitus letalis oder bis zum letzten bekannten Follow-Up.
Disease-free-survival (DFS) bedeutet das krankheitsfreie Überleben bis zum Auftreten des ersten Rezidivs. Bei Nichtauftreten eines Rezidivs bezieht sich das DFS auf die Zeit bis zum nicht-GIST-bedingten Tod bzw. bis zum letzten bekannten Follow-up.
In den Ergebnissen entstammen die Daten zum 1-, 3- und 5-Jahres-DSS, -OS und -DFS jeweils den Lifetables, die Log-Rank- und Breslow-Testergebnisse jedoch der Analyse nach Kaplan und Meier.
Die Hazard Ratio schließlich beschreibt die Wahrscheinlichkeit, mit welcher ein bestimmtes Ereignis (in diesem Fall der Exitus letalis) in einem Patientenkollektiv häufiger auftritt als in der jeweiligen Vergleichsgruppe. Sie wird mit einem 95% Konfidenzintervall angegeben.

In einem zweiten Schritt wurden sowohl das Kollektiv der EGIST als auch die Kontrollgruppe abhängig von ihrer Lokalisation in 6 (EGIST) bzw. 2 (GIST) Subgruppen aufgeteilt und es erfolgte analog zum ersten Schritt ein Vergleich zwischen omentalen EGIST (31 Patienten) und Magen-GIST (684 Patienten) sowie zwischen 19 EGIST des Mesenteriums inklusive des Mesocolon transversum und 292 GIST des Dünndarms. Darüber hinaus wurden die omentalen und mesenterialen Subkollektive untereinander

verglichen.

Es wurden insgesamt sechs EGIST-Subkollektive gebildet (s. Abbildung 2). Die Gruppe der omentalen EGIST umfasste dabei alle EGIST, welche im Omentum majus oder minus auftraten, die Gruppe der mesenterialen EGIST diejenigen, welche im Mesenterium oder Mesocolon transversum lokalisiert waren. Peritoneale EGIST mit nicht näher bezeichneter Lokalisation wurden in einer Gruppe zusammengefasst, desgleichen retroperitoneale EGIST. EGIST welche sich ohne weitere Lokalisationsangabe im Becken fanden wurden als Becken-EGIST klassifiziert. Das Subkollektiv der sonstigen EGIST umfasste schließlich alle Tumoren mit genauer Lokalisationsbezeichnung (z.B. Pankreas, Douglasraum, Samenbläschen), jedoch mit kleiner Fallzahl (n meist nicht größer 1). EGIST deren Lokalisation nicht zu eruieren war, wurden in die Bildung der Vergleichs-Subkollektive nicht einbezogen.

Bei Betrachtung der Subkollektive fielen teilweise deutliche Unterschiede ins Auge, welche eine weitere Untersuchung mittels statistischer Analyse nahelegten. Diese wurde für die retroperitonealen EGIST im Vergleich zu allen übrigen EGIST sowie für omentale und mesenteriale EGIST im Vergleich zu allen übrigen EGIST durchgeführt.

Die statistische Auswertung wurde ausschließlich mit Hilfe der Software SPSS® durchgeführt. Sämtliche Prozentangaben sind auf eine Nachkommastelle gerundet.

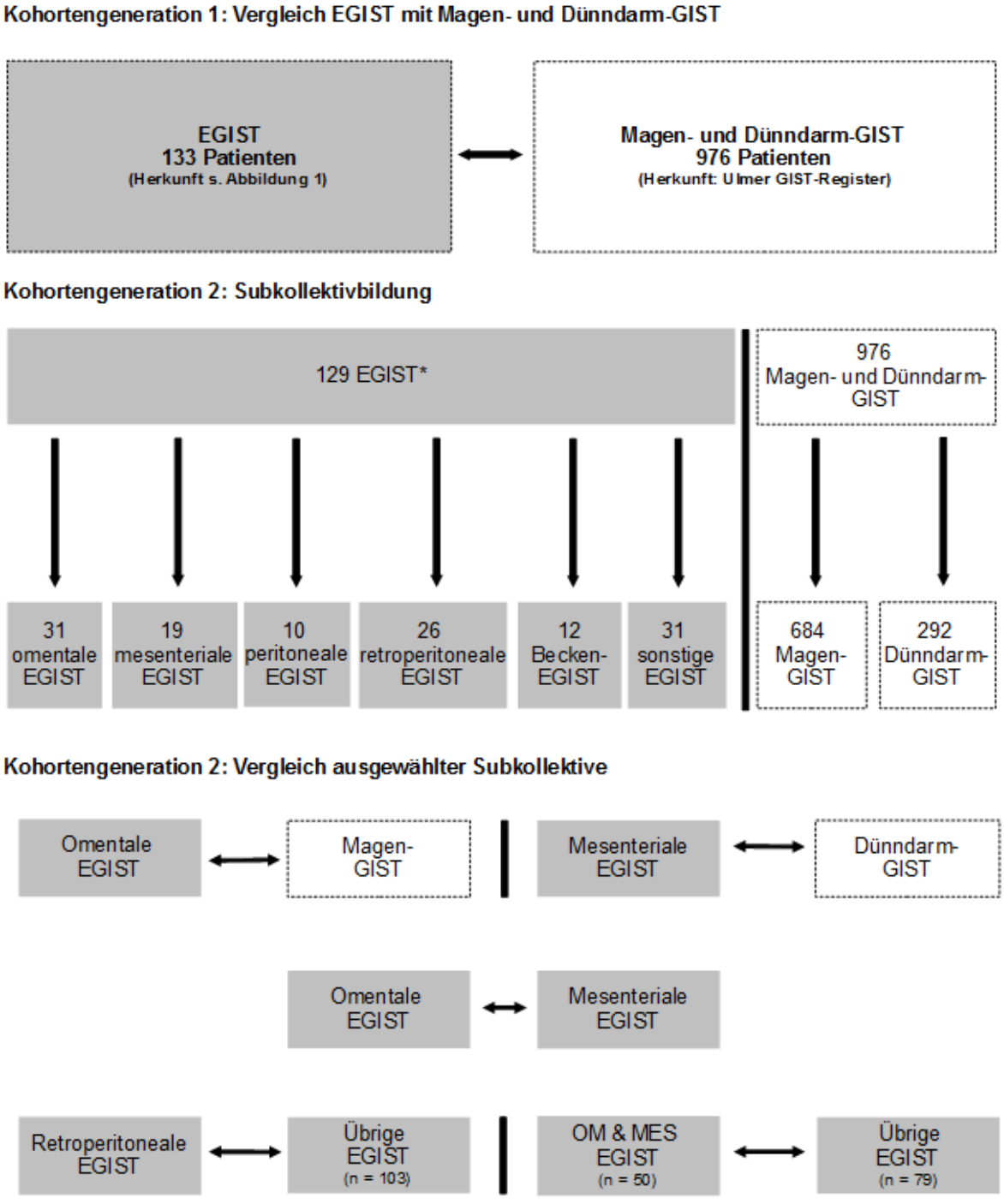

Abbildung 2: Flowchart zur Veranschaulichung der Auswertungsschritte. Waagrechte Doppelpfeile stehen für einen direkten Vergleich zwischen zwei Subgruppen. Grau hinterlegt: EGIST und EGIST-Subgruppen. Weiß hinterlegt: Vergleichskollektiv und dessen Subgruppen. OM & MES: omentale und mesenteriale EGIST. (E)GIST: (extra)gastrointestinale Stromatumoren
*bei vier EGIST fehlten Angaben zur Lokalisation, sie wurden daher keiner Subgruppe zugeordnet.

3 Ergebnisse

3.1 Epidemiologie

3.1.1 Deskriptive Statistik

Die zu untersuchende Studiengruppe umfasste 133 EGIST-Patienten (s. Tabelle 2). Davon waren 69 (52,3%) männlich und 63 (47,7%) weiblich, entsprechend einer Verteilung von 1:0,9. Bei einem Patienten fehlte in der Publikation die Geschlechtsangabe. Das mediane Ersterkrankungsalter (bezogen auf 130 EGIST) lag bei 59,0 [21,0; 88,1] der Mittelwert bei 59,3 Jahren (SD ±13,1). Etwa die Hälfte, d.h. 64 Patienten (49,2%) waren bei Erstdiagnose über 60 Jahre alt, etwa 80%, d.h. 102 (78,5%) waren über 50 Jahre. Allein bei 10 Patienten (7,7%) trat der Tumor vor dem 40. Lebensjahr auf, während 2 Patienten (1,5%) unter 30 Jahre alt waren.

Die mediane Tumorgröße bei Erstdiagnose lag bei 11,0 cm [1,0; 35,0], der Mittelwert bei 12,9 cm (SD ±6,9). 80 EGIST (64,5%) zeigten eine Größe von gleich oder größer 10 cm, 8 Tumoren (7,2%) waren kleiner als 5 cm. Bei 9 EGIST fanden sich keine klaren Angaben zur Tumorgröße.

Daten zur Mitoseraten standen bei 103 EGIST-Patienten zur Verfügung. Die Mitoserate lag zwischen 0 und 115/50 HPF, bei einem Median von 4/50 HPF und einem Mittelwert von 12,3/50 HPF (SD ±21,3).

Die Vergleichsgruppe umfasste 976 Patienten mit Magen- und Dünndarm-GIST aus dem Ulmer GIST-Register. Davon waren 485 (49,7%) weiblich und 491 (50,3%) männlich, entsprechend einem Verhältnis von 1:1. Das mediane Erkrankungsalter bei Diagnosestellung lag bei 67,9 [12,8; 94,8] Jahren; der Mittelwert betrug 65,9 Jahre (SD ±13,1). Bei 666 Patienten (71,4%) betrug das Ersterkrankungsalter gleich oder mehr als 60 Jahre, 822 Patienten (88,1%) waren älter als 50 Jahre und bei 43 Patienten fehlten klare Angaben zum Alter bei GIST-Diagnose. Bei 37 Patienten (4,0%) trat der GIST vor dem 40. Lebensjahr und bei 12 Patienten (1,3%) vor dem 30. Lebensjahr auf.

Tabelle 2: Basisdaten von 133 EGIST. Unter den Parametern jeweils die Anzahl der Patienten, zu welchen bezügich der jeweiligen Parameter Daten zur Verfügung standen, die Prozentwerte beziehen sich auf diese Anzahl. Mittelwert immer mit Standardabweichung (SD), Median mit Range. CD=cluster of differentiation, DFS=disease-free-survival, DOG-1=discovered on GIST-1, DSS=disease-specific-survival, (E)GIST=(extra)gastrointestinaler Stromatumor, HPF=high power fields, m=Monate, nnb=nicht näher bezeichnet, NSE=Neuronenspezifische Enolase, PDGFRα=plateled-derived-growth-facto alpha, TKI=Tyrosinkinaseinhibitor

Parameter		Werte	
Ersterkrankungsalter			
(∑=130)	Mittelwert (Jahre)	59,3 (SD=13,1)	
	Median (Jahre)	59,0 (21,0; 88,1)	
Geschlecht		**n**	**%**
(∑=132)	Weiblich	63	47,7%
	Männlich	69	52,3%
Lokalisation			
(∑=129)	Omentum	31	24,0%
	Mesenterium	19	14,7%
	Peritoneum nnb	10	7,8%
	Retroperitoneum nnb	26	20,2%
	Becken nnb	12	9,3%
	Sonstige	31	24,0%
Tumorgröße			
(∑=123)	Mittelwert (cm)	12,9 (SD=6,9)	
	Median (cm)	11,0 (1,0; 35,0)	
Mitoserate			
(∑=103)	Mittelwert (pro 50 HPF)	12,3 (SD=21,3)	
	Median (pro 50 HPF)	4,0 (0,0; 115,0)	
Risikoklassifikation nach Fletcher et al. [38k]		**n**	**%**
(∑=113)	High	82	72,6%
	Intermediate	23	20,4%
	Low	7	6,2%
	Very Low	1	0,9%
Risikoklassifikation nach Joensuu [61k]			
(∑=104)	High	96	92,3%
	Intermediate	0	0,0%
	Low	7	6,7%
	Very Low	1	1,0%
Operative Therapie			
(∑=97)	Ja	90	92,8%
	Nein	7	7,2%
Resektionsstatus			
(∑=76)	R0	72	94,70%
	R1/2	4	5,30%
TKI-Therapie			
(∑=121)	Adjuvant	17	14,0%
	Neoadjuvant	1	0,8%
	Nach Rezidiv/Metastase	2	1,7%
	TKI single	3	2,5%
	Kein TKI	98	81,0%
Histomorphologie			
(∑=120)	Spindelzelltyp	66	55,0%
	Epithelioid/Gemischt	54	45,0%
Immunhistochemie		**positiv**	**negativ**
(∑=124)	c-Kit	112	12
(∑=55)	CD34	42	13
(∑=35)	Aktin	13	22
(∑=29)	Desmin	1	28
(∑=20)	Vimentin	18	2
(∑=40)	S100	8	32
(∑=5)	NSE	1	4
(∑=13)	DOG-1	12	1
Mutationsstatus		**n**	**%**
(∑=83)	c-kit	38	45,8%
	PDGFRα	17	20,5%
	Wildtyp	28	33,7%
Nachbeobachtungszeit			
(∑=106)	Mittelwert/Median (Monate)	48,6 (SD=45,0) / 29,5 (1,9; 192,0)	
Überlebenszeitanalyse			
(∑=106)	1- / 3- / 5-Jahres DSS	91,0% / 76,0% / 62,0%	
	1- / 3- / 5-Jahres DFS	84,0% / 75,0% / 64,0%	
	1- / 3- / 5-Jahres OS	90,0% / 74,0% / 61,0%	
Outcome		**n**	**%**
(∑=133)	Rezidiv oder Metastasen	32	24,1%
(∑=133)	Exitus letalis allgemein	39	29,30%
(∑=133)	Exitus letalis EGIST-bedingt	36	27,10%

Die mediane Tumorgröße (basierend auf Daten von 940 Tumoren) betrug 4,0 cm [0,1; 32,0], bei einem Mittelwert von 5,2 cm (SD ±4,5). 86,9% (n=817) waren kleiner als 10 cm und 58,1% (n=546) kleiner als 5 cm. Allein 8,8% (n=83) waren in ihrem maximalen Durchmesser kleiner als 1 cm.

Daten zur Mitoserate standen bei 721 Tumoren zur Verfügung. Die Mitoserate lag im Median bei 2/50 HPF [0; 500/50 HPF] und im Mittelwert bei 8,1/50 HPF (SD ±26,2).

3.1.2 Chi-Quadrat-Test und Odds Ratio

Im Vergleich von EGIST mit GIST des Magens und Dünndarms zeigten sich für mehrere Merkmale charakteristische Unterschiede. So zeigte sich, dass bei Patienten mit EGIST im Vergleich zu Patienten mit Magen- und Dünndarm-GIST das Ersterkrankungsalter signifikant häufiger unter 50 Jahren lag (p=0,002). EGIST traten im Vergleich zu Magen- und Dünndarm-GIST doppelt so häufig bei Patienten unter 50 Jahren auf (OR=2,0 [1,3; 3,2]). Für das Ersterkrankungsalter unter 60 Jahren wurde deutlich, dass Patienten mit EGIST 2,5-fach häufiger unter 60 Jahre alt waren als Magen- und Dünndarm-GIST (OR=2,5 [1,8; 3,7], p<0,001).

EGIST waren gegenüber Magen- und Dünndarm-GIST signifikant häufiger größer als 1 cm (p=0,001 bzw. p<0,001 im exakten Test nach Fisher), 5 cm bzw. 10 cm (p jeweils <0,001). Bei EGIST fand sich mit ca. 20-fach höherer Wahrscheinlichkeit eine Größe von über 5 cm als Magen-GIST (OR=20,1 [9,7; 41,6]), und sie waren mit über 12-fach erhöhter Wahrscheinlichkeit größer als 10 cm (OR=12,1 [8,0; 18,3]).

Bezüglich des Geschlechts und des Ersterkrankungsalters unter 30 und 40 Jahren fanden sich keine signifikanten Unterschiede (p jeweils >0,05 im Chi-Quadrat-Test und im exakten Test nach Fisher; s. Tabelle 3)

3.1.3 T-Test

Im T-Test zeigten sich signifikante Unterschiede bezüglich der Mittelwerte des Ersterkrankungsalters und der Tumorgröße, nicht jedoch für die Mitoserate. Bei EGIST lag der Ersterkrankungsalter im Mittelwert bei 59,3 Jahren und damit signifikant unter dem mittleren Ersterkrankungsalter bei Magen- und Dünndarm-GIST (65,9 Jahre, p<0,001).

EGIST waren im Mittel mit 12,9 cm signifikant größer als Magen- und Dünndarm-GIST mit 5,2 cm (p<0,001). Die Mitoserate lag bei EGIST (12,3/50 HPF) im Mittelwert zwar höher als im Vergleichskollektiv (8,1/50 HPF), jedoch ergab sich hier kein signifikanter Unterschied (p=0,123, s. Tabelle 4)

Tabelle 3: Absolute und prozentuale Häufigkeitsverteilung von Geschlecht, Ersterkrankungsalter und Tumorgröße bei EGIST im Vergleich zu Magen und Dünndarm-GIST mit Chi-Quadrat-Test (χ^2-test). (E)GIST=(extra)gastrointestinaler Stromatumor. Fett=signifikantes Testergebnis

Parameter	Gaster/Dünndarm		EGIST		Testergebnis
Geschlecht	491	485	69	63	p = 0,672,
Männlich/Weiblich	50,3%	49,7%	52,3%	47,7%	χ^2-test
Ersterkrankungsalter 60 Jahre	267	666	66	64	**p < 0,001,**
<60/≥60	28,6%	71,4%	50,8%	49,2%	**χ^2-test**
Ersterkrankungsalter 50 Jahre	111	822	28	102	**p = 0,002**,
<50/≥50	11,9%	88,1%	21,5%	78,5%	**χ^2-test**
Ersterkrankungsalter 40 Jahre	37	896	10	120	p = 0,053,
<40/≥40	4,0%	96,0%	7,7%	92,3%	χ^2-test
Ersterkrankungsalter 30 Jahre	12	921	2	128	p = 0,813,
<30/≥30	1,3%	98,7%	1,5%	98,5%	χ^2-test
Größe 1 cm	83	857	0	124	**p = 0,001,**
<1cm/≥1cm	8,8%	91,2%	0,0%	100,0%	**χ^2-test**
Größe 5 cm	546	394	8	116	**p < 0,001,**
<5cm/≥5cm	58,1%	41,9%	6,5%	93,5%	**χ^2-test**
Größe 10 cm	817	123	44	80	**p < 0,001,**
<10cm/≥10cm	86,9%	13,1%	35,5%	64,5%	**χ^2-test**

Tabelle 4: Mittelwert mit Standardabweichung (SD) und Median mit Range für Ersterkrankungsalter, Tumorgröße, Mitoserate und Nachbeobachtungszeit bei EGIST im Vergleich zu Magen- und Dünndarm-GIST mit T-Test. (E)GIST=(extra)gastrointestinaler Stromatumor, HPF=high-power-fields. Fett=signifikantes Testergebnis

Parameter	Gaster/Dünndarm	EGIST	Testergebnis
Alter bei Erstdiagnose (Jahre)			**p<0,001, T-Test**
Mittelwert	65,9 (SD=13,1)	59,3 (SD=13,1)	
Median	67,9 [12,8; 94,8]	59,0 [21,0; 88,1]	
Tumorgröße (cm)			**p<0,001, T-Test**
Mittelwert	5,2 (SD=4,5)	12,9cm (SD=6,9cm)	
Median	4,0 [0,1; 32,0]	11,0cm [1,0; 35,0]	
Mitoserate (pro 50 HPF)			**p=0,123, T-Test**
Mittelwert	8,1 (SD=26,2)	12,3 (SD=21,3)	
Median	2,0 [0,0; 500,0]	4,0 [0,0; 115,0]	
Follow-up-Zeit (Monate)			p=0,024, T-Test
Mittelwert	59,0 (SD=44,6)	48,6 (SD=45,0)	
Median	51,0 [0,0; 271,4]	29,5 [1,9; 192,0]	

3.2 Histomorphologie, Immunhistochemie und Genetik

3.2.1 Deskriptive Statistik

Es fanden sich 120 EGIST mit Angaben zur Histomorphologie. Davon wiesen 54 Tumoren (45,0%) eine epitheloide oder gemischte Histomorphologie und 66 (55,0%) den spindelförmigen Zelltyp auf.

Immunhistochemisch waren 112 von 124 Patienten (90,3%) positiv für c-Kit und 12 (9,7%) negativ. In 42 von 55 Tumoren (76,4%) war der Nachweis für CD34 positiv und in 13 Tumoren (23,6%) negativ. Aktin, Desmin und Vimentin zeigten Positivität bei jeweils 13 von 35 (37,1%), 1 von 29 (3,4%) und 18 von 20 Patienten (90,0%) und Negativität bei 22 (62,9%), 28 (96,6%) und 2 Patienten (10,0%). Beim Rest der Patienten konnte aufgrund fehlender Daten zu diesen Markern keine Aussage gemacht werden. S-100 war für 8/40 Patienten (20,0%) positiv und für 32/40 Patienten (80,0%) negativ. Bei seltener bestimmten Markern war NSE in einem von 5 Tumoren (20,0 %) positiv und bei 4 von 5 Patienten (80,0%) negativ. DOG-1 zeigte Positivität in 12 von 13 Tumoren (92,3%) wohingegen einer (7,7%) dafür negativ war. Auch hier lag bei den übrigen Patienten ein Ergebnis zur Bestimmung dieser Marker nicht vor.

Von den 133 EGIST des Studienkollektivs fand sich bei 83 Patienten eine Mutationsanalysebefund. Dabei fanden sich folgende Ergebnisse: in 38 EGIST (45,8%) fanden sich Mutationen im c-kit-Gen, in 17 Tumoren (20,5%) im PDGFRα-Gen und in 28 Tumoren (33,7%) fand sich ein Wildtyp. Bei den c-kit-Mutationen war die Mutation in 32 Tumoren (38,6%) in Exon 11, in 3 Tumoren (3,6%) in Exon 9 und in 2 Tumoren (2,4%) in Exon 13 lokalisiert. Eine Mutation in Exon 14 fand sich in keinem genetisch untersuchten Tumor. In einem Fall (1,2%) befand sich die Mutation im c-kit-Gen; es fehlten jedoch schlüssige Angaben zum Exon. Im PDGFRα-Gen befanden sich die Mutationen in 15/83 Tumoren (18,1%) in Exon 18, in 2/83 Tumoren (2,4%) in Exon 12 und in keinem Tumor in Exon 14.

In der Kontrollgruppe fanden sich bei 780 Patienten Angaben zur Histologie. Mit 88,7% (n=692) fand sich histomorphologisch vorwiegend der Spindelzelltyp. 88 Tumoren (11,3%) zeigten den epitheloiden oder gemischten Typus.

858 von 880 Tumoren (97,5%) waren positiv für c-Kit und 22 GIST (2,5%) waren dafür negativ. Für CD34 zeigte sich Positivität in 634/708 GIST (89,5%) und Negativität in 74 Tumoren (10,5%). Aktin, Desmin, Vimentin und S-100 waren positiv in jeweils 187/518 (36,2%), 65/462 (14,1%), 264/273 (96,7%) und 83/519 (16,0%) und negativ in 329/518 (63,8%), 397/462 (85,9%), 9/273 (3,3%) und 436/519 (84,0%) der untersuchten Tumoren. Der Test auf NSE erwies sich bei 16 von 32 GIST (50,0%) als positiv und ebenso bei 16 GIST (50,0%) als negativ. DOG-1 zeigte sich in 103 von 105 Tumoren (98,1%) positiv und in 2 GIST (1,9%) negativ.

In der Kontrollgruppe fand sich bei 261 von 976 GIST ein Mutationsanalysebefund. Dabei fanden sich in 197 Tumoren (75,5%) eine c-kit-Mutation und davon bei 169 Patienten (65,3%) in Exon 11, bei 21 Patienten (8,1%) in Exon 9, bei 4 Patienten (1,5%) in Exon 13 und bei 2 Patienten (0,8%) in Exon 17.
Für PDGFRα zeigten sich in 42 von 260 Tumoren (16,2%) Mutationen. Dabei fanden sich 35/174 Tumoren (13,5%) in Exon 18, 4 (1,5%) in Exon 12 und 3 (1,2%) in Exon 14. In 22 Tumoren (8,5%) schließlich lag der Wildtyp vor.

3.2.2 Chi-Quadrat-Test und Odds Ratio

Bezüglich der Histomorphologie fand sich bei EGIST im Vergleich zu GIST des Magens und Dünndarms signifikant häufiger (etwa sechsfach, OR=6,5 [4,2; 9,8]) der epitheloide oder gemischte Typ ($p<0,001$).
In der Immunhistochemie zeigten sich Unterschiede bezüglich c-Kit, welches von EGIST im Vergleich zu Magen- und Dünndarm-GIST signifikant weniger häufig exprimiert wurde ($p<0,001$). Auch Negativität für CD34 konnte signifikant häufiger bei EGIST gezeigt werden als bei Magen- und Dünndarm-GIST ($p=0,003$). EGIST waren 4,1-fach häufiger c-Kit-negativ (OR=4,1 [2,0; 8,7]) und 2,7-fach häufiger CD34-negativ (OR=2,7 [1,4; 5,2]) als GIST der Vergleichsgruppe.
Bezüglich der immunhistochemischen Marker Aktin, Desmin, Vimentin, S-100, NSE und DOG-1 fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen EGIST und dem Vergleichskollektiv der Magen- und Dünndarm-GIST (p jeweils >0,05 im Chi-Quadrat-Test und nach Fisher; s. Tabelle 5).

Tabelle 5: Absolute und prozentuale Häufigkeitsverteilung von Histologie, Immunhistochemie und Genetik bei EGIST im Vergleich mit Magen- und Dünndarm-GIST mit Chi-Quadrat-Test (χ^2-test). EM=epitheloider/gemischter Zelltyp, SP=Spindelzelltyp, CD=cluster of differentiation, (E)GIST=(extra)gastrointestinaler Stromatumor, NSE=Neuronenspezifische Enolase, DOG-1=discovered on GIST-1, PDGFRα=platelet-derived-growth-factor alpha. Fett=signifikantes Testergebnis

Parameter		**Gaster/Dünndarm**		**EGIST**		**Testergebnis**
Histotypus		88	692	54	66	**p < 0,001,**
	EM/SP	11,3%	88,7%	45,0%	55,0%	**χ^2-test**
CD117		858	22	112	12	**p < 0,001,**
	positiv/negativ	97,5%	2,5%	90,3%	9,7%	**χ^2-test**
CD34		634	74	42	13	**p = 0,003,**
	positiv/negativ	89,5%	10,5%	76,4%	23,6%	**χ^2-test**
Aktin		187	329	13	22	p = 0,914,
	positiv/negativ	36,2%	63,8%	37,1%	62,9%	χ^2-test
Desmin		65	397	1	28	p = 0,104,
	positiv/negativ	14,1%	85,9%	3,4%	96,6%	χ^2-test
Vimentin		264	9	18	2	p = 0,128,
	positiv/negativ	96,7%	3,3%	90,0%	10,0%	χ^2-test
S-100		83	436	8	32	p = 0,508,
	positiv/negativ	16,0%	84,0%	20,0%	80,0%	χ^2-test
NSE		16	16	1	4	p = 0,211,
	positiv/negativ	50,0%	50,0%	20,0%	80,0%	χ^2-test
DOG-1		103	2	12	1	p = 0,211,
	positiv/negativ	98,1%	1,9%	92,3%	7,7%	χ^2-test
Mutation		197	64	38	45	**p < 0,001,**
	c-kit/Andere	75,5%	24,5%	45,8%	54,2%	**χ^2-test**
Mutation		42	219	17	66	p = 0,355,
	PDGFRα/Andere	16,1%	83,9%	20,5%	79,5%	χ^2-test
Mutation		22	239	28	55	**p < 0,001,**
	Wildtyp/Andere	8,4%	91,6%	33,7%	66,3%	**χ^2-test**

In der Genetik ergaben sich signifikante Unterschiede hinsichtlich des Auftretens von Mutationen bei EGIST und Magen- und Dünndarm-GIST. Bei EGIST lag signifikant häufiger der Wildtyp und seltener eine c-kit-Mutation vor als bei Magen- und Dünndarm-GIST (p jeweils <0,001), während sich für eine PDGFRα-Mutation keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Häufigkeit des Auftretens feststellen ließen. Es zeigte sich auch in der Berechnung der Odds Ratio dass ein Magen-GIST mit 3,7-fach höherer Wahrscheinlichkeit mit einer c-kit-Mutation vergesellschaftet war (OR=3,7 [2,2; 6,1]), wohingegen sich bei EGIST eine 5,5-fach erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Wildtyp-GIST findet (OR=5,5 [2,9; 10,4]; s. Abbildung 3).

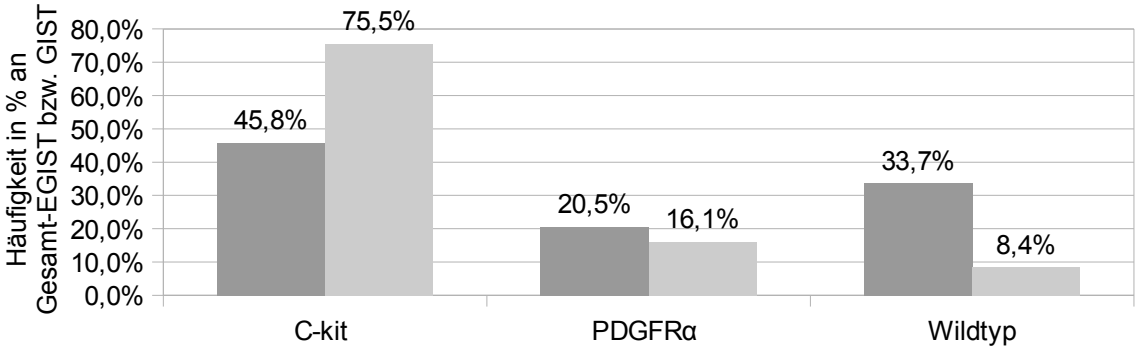

Abbildung 3: Mutationsstatus von EGIST im Vergleich zu Magen- und Dünndarm-GIST nach prozentualer Verteilung auf c-Kit- und PDGFRα-Mutationen sowie den Wildtyp.
PDGFRα=platelet-derived-growth-factor alpha ■ EGIST ■ Gaster/Dünndarm
(E)GIST=(extra)gastrointestinaler Stromatumor

3.3 Risikoklassifikation

3.3.1 Deskriptive Statistik

Für die EGIST-Gruppe wurden – soweit aufgrund der Datenlage möglich – die Konsensus-Klassifikation nach Fletcher et al. (2002), sowie die Klassifikationen nach Hornick et al. (2007), Joensuu (2008) und Huang et al. (2007) angewendet. Die Klassifikation nach Mietinnen et al. (2006) ist für EGIST nicht definiert.

Für eine regelrechte Klassifikation nach Fletcher et al. standen 113 Tumoren zur Verfügung. Davon wurden 82 Tumoren (72,6%) der Kategorie High-Risk zugeordnet, 23 (20,4%) der Kategorie Intermediate-Risk, 7 (6,2%) der Kategorie Low-Risk und einer (0,9%) der Kategorie Very-Low-Risk.

Die Klassifikationen nach Hornick et al., Joensuu und Huang et al. waren bei 104 EGIST anwendbar. 73 Tumoren (70,2%) konnten der Kategorie High-Risk nach Hornick et al. zugeordnet werden, 23 (22,1%) entfielen auf die Gruppe der Intermediate-Risk-Tumoren, 7 (6,7%) fanden sich in der Low-Risk-Gruppe und bei einem Tumor (1,0%) handelte es sich um einen Very-Low-Risk-EGIST.

Nach Joensuu fanden sich bei 104 Tumoren 96 High-Risk-EGIST (92,3%), kein EGIST, der die Kriterien der Kategorie Intermediate-Risk erfüllte, 7 Low-Risk-EGIST (6,7%) und ein Tumor (1,0%) der Kategorie Very-Low-Risk.

Nach Huang et al. entfielen von 104 EGIST 21 Tumoren (20,2%) auf die Kategorie High-Risk, 52 EGIST (50,0%) auf die Kategorie Intermediate-Risk, bei 23 EGIST (20,4%) handelte es sich um Low-Risk-Tumoren und 8 EGIST (7,7%) wurden der Kategorie Very-Low-Risk zugeordnet.

In der Vergleichsgruppe wurde die Risikoklassifikation nach Fletcher et al. (746 Tumoren), Mietinnen et al. (572 Tumoren), Hornick et al., Joensuu sowie Huang et al. (je 731 Tumoren) angewendet. Es fanden sich 179 Tumoren (24,0%) in der Kategorie High-Risk, 174 Tumoren (23,3%) der Kategorie Intermediate-Risk, 240 Tumoren (32,2%) der Kategorie Low-Risk und 153 Tumoren (20,5%) in der Kategorie Very-Low-Risk nach Fletcher et al.

In der Klassifikation nach Mietinnen et al. fanden sich 136 (23,8%) High-Risk-GIST, 105 (18,4%) Intermediate-Risk und 167 (29,2%) Low-Risk-GIST. Die Very-Low-Risk-Kategorie umfasste 164 Fälle (28,7%).

Nach Hornick et. al. fanden sich in der High-Risk-Gruppe 135 Patienten (18,5%), in der Intermediate-Risk-Gruppe 106 Patienten (14,5%), in der Low-Risk-Gruppe 168 Patienten (23,0%) und in der Very-Low-Risk-Gruppe 322 Patienten (44,0%).

Die Klassifikation nach Joensuu ergab 245 (33,5%) High-Risk-GIST, 93 (12,7%) GIST mit Intermediate-Risk, 240 (32,8%) Low-Risk-GIST und 153 (20,9%) Tumoren der Kategorie Very-Low-Risk.

Bei Huang et al. schließlich fanden sich in der Kategorie High-Risk 98 Patienten (13,4%) 100 Patienten (13,7%) der Kategorie Intermediate-Risk, 140 Patienten (19,2%) hatten einen Low-Risk-GIST und bei 393 Patienten (53,8%) lag die Kategorie Very-Low-Risk vor.

3.3.2 Chi-Quadrat-Test und Odds Ratio

In der Risikoklassifikation nach Fletcher et al. wurden EGIST signifikant häufiger in die High-Risk-Gruppe eingeordnet als Magen-GIST ($p<0,001$) und in der Berechnung der Odds Ratio zeigte sich bei EGIST eine ca. 8-fach erhöhte Wahrscheinlichkeit für einen High-Risk-Tumor gegenüber Magen-GIST (OR=8,4 [5,4; 13,1]). In der Klassifikationen nach Hornick et al. sowie nach Joensuu zeigten sich innerhalb der EGIST ebenfalls signifikant häufiger High-Risk-GIST im Vergleich zu Tumoren des Kontrollkollektivs (jeweils $p<0,001$).

In der Klassifikation nach Hornick et al. fand sich bei EGIST eine zehnfach erhöhte Wahrscheinlichkeit dafür, dass es sich um einen High-Risk-Tumor handelte (OR=10,4 [6,6; 16,5]), bei Joensuu war diese Wahrscheinlichkeit im Vergleich zu Magen- und Dünndarm-GIST gar um das über 20-fache erhöht (OR=23,8 [11,4; 49,8]). Keine signifikanten

Unterschiede fanden sich dabei dagegen in der Klassifikation nach Huang et al. (p=0,064; s. Tabelle 6).

Tabelle 6: Absolute und prozentuale Häufigkeitsverteilung der Risikoklassen bei EGIST im Vergleich mit Magen- und Dünndarm-GIST mit Chi-Quadrat-Test (χ^2-test). Zur besseren statistischen Auswertbarkeit wurde für die Tabelle eine vereinfachte Aufschlüsselung in eine High-Risk- und eine Non-High-Risk-Klasse vorgenommen. (E)GIST=(extra)gastrointestinaler Stromatumor, Fett=signifikantes Testergebnis

Parameter	**Gaster/Dünndarm**		**EGIST**		**Testergebnis**
Fletcher et al. [41]	179	567	82	31	**p < 0,001,**
High/Non-High	24,0%	76,0%	72,6%	27,4%	**χ^2-test**
Hornick et al. [61]	135	596	73	31	**p < 0,001,**
High/Non-High	18,5%	81,5%	70,2%	29,8%	**χ^2-test**
Joensuu [65]	245	486	96	8	**p < 0,001,**
High/Non-High	33,5%	66,5%	92,3%	7,7%	**χ^2-test**
Huang et al. [63]	98	633	21	83	p = 0,064,
High/Non-High	13,4%	86,6%	20,2%	79,8%	χ^2-test

3.4 Therapie und Outcome

3.4.1 Deskriptive Statistik

Bei 97 EGIST-Patienten fanden sich Angaben zur operativen Therapie. In 90 Fällen (92,8%) wurde eine Resektion durchgeführt, während 7 Patienten (7,2%) als nicht operabel eingestuft wurden. Von 76 der 90 operierten EGIST-Patienten standen Daten zum Resektionsstatus zur Verfügung. Bei 72/76 dieser Patienten (94,7%) gelang die R0-Resektion, in 4/76 Fällen (5,3%) wurde lediglich eine unvollständige Resektion (R1/2) erreicht. Patienten, bei denen die Daten keinen Rückschluss auf die Vollständigkeit der Resektion zuließen (Rx), wurden in die weitere Auswertung nicht einbezogen.

121 EGIST-Patienten mit Datensätzen zur TKI-Therapie standen zur Verfügung. Davon erhielten 23 (19,0%) eine TKI-Therapie. 17 Patienten (14,0%) wurden adjuvant mit Imatinib oder Sunitinib behandelt, bei einem Patienten (0,8%) wurde neoadjuvant und bei zwei Patienten (1,7%) nach Rezidiv oder Metastase ein TKI eingesetzt und 3 Patienten (2,5%) erhielten eine alleinige TKI-Therapie. Bei 98 Patienten (81,0%) kam keine TKI-Therapie zur Anwendung.

Die mittlere Nachbeobachtungszeit (bis zum Exitus letalis bzw. zum letzten bekannten Follow-up) betrug in der Studiengruppe der EGIST-Patienten (bezogen auf 106 Patienten, zu denen Daten vorlagen) 48,6 Monate (SD ±45,0) bei einem Median von 29,5 Monaten [1,9; 192,0]. Innerhalb des Nachbeobachtungszeitraums verstarben 39 Patienten (29,4%). 36/133 Patienten (27,1%) verstarben tumorbedingt und 3 von 133 (2,3%) aufgrund anderer

Ursachen. Folglich war bei den Verstorbenen der Exitus letalis in 92,3% GIST-bedingt.
Bei 3 (2,4%) der 133 EGIST konnte bereits bei Erstdiagnose eine Metastasierung festgestellt werden. Insgesamt traten Rezidive und Metastasen bei 32 von 133 Patienten (24,1%) auf.

Bei den Magen- und Dünndarm-GIST lagen Daten zur chirugischen Resektion bei 799 Patienten vor. Bei 770 Patienten (96,4%) erfolgte eine operative Therapie, wobei hier wiederum die R0-Resektion bei 753/803 (93,8%) gelang.
43/758 Patienten (5,7%) wurden adjuvant und 20/758 Patienten (2,6%) neoadjuvant mit TKI behandelt. Bei 38/758 Patienten (4,9%) erfolgte die medikamentöse Therapie nach Rezidiv oder Metastase und bei 3/758 Patienten (0,4%) die alleinige TKI-Therapie. Bei 654/758 Patienten (86,3%) wurde keine TKI-Therapie angewendet.

In der Vergleichsgruppe lagen zu 854 Magen-GIST Daten zur Nachbeobachtungszeit vor. Die Nachbeobachtungszeit betrug im Mittel 59,0 Monate (SD ±44,6), bei einem Median von 51,0 Monaten [0; 271,4]. Insgesamt verstarben 226 Patienten. 75/943 Patienten (8,0%) verstarben GIST-bedingt und 151/975 (15,5%) aufgrund anderer Ursachen, d.h bei ca. einem Drittel der Verstorbenen war nicht der GIST die Todesursache. 45/666 Patienten (6,8%) verstarben GIST-bedingt innerhalb eines Jahres nach Diagnosestellung. Für den GIST-bedingten Exitus letalis nach zehn Jahren standen noch bei 121 Patienten Daten zur Verfügung; hier waren 55 Patienten (45,5%) noch am Leben.
80 der 976 GIST (8,2%) der Kontrollgruppe waren bei Erstdiagnose bereits metastasiert. Insgesamt kam es hier bei 158/976 Patienten (16,2%) zu Rezidiven und Metastasen.

3.4.2 Chi-Quadrat-Test, Odds Ratio und T-Test

Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen EGIST und Magen-/Dünndarm-GIST bezüglich operativer oder TKI-Therapie (p jeweils >0,05 im Chi-Quadrat-Test und nach Fisher). Bei EGIST kam es jedoch signifikant häufiger zu einem tumorbedingten Exitus letalis als bei Magen- und Dünndarm-GIST ($p<0,001$). Ein Patient mit EGIST hatte dabei gegenüber einem Patienten mit Magen- oder Dünndarm-GIST ein vierfach erhöhtes Risiko, an seinem Tumor zu versterben (OR=4,3 [2,7; 6,7]). Auch zeigte sich, dass Patienten mit EGIST signifikant häufiger innerhalb von 1, 3, 5 oder 10 Jahren nach Erstdiagnose an ihrem Tumor verstarben (jeweils $p<0,001$, bei GIST-bedingtem Exitus letalis nach 10 Jahren p=0,002, Chi-Quadrat-Test). Insbesondere hatten Patienten

mit EGIST ein gegenüber dem Vergleichskollektiv über fünffach erhöhtes Risiko, innerhalb von 5 Jahren nach Erstdiagnose infolge der Erkrankung zu versterben (OR=5,2 [2,9; 9,3]). Demgegenüber bestand bei GIST-Patienten des Vergleichskollektivs eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit, bei Diagnosestellung bereits metastasiert zu sein (p=0,015; OR=3,9 [1,2; 12,5] bzw. p=0,013 im Test nach Fisher), wohingegen Rezdive und Metastasen allgemein signifikant häufiger bei EGIST auftraten (p=0,024; OR=1,6 [1,1; 2,5], Chi-Quadrat-Test)

Keine signifikanten Unterschiede ergaben sich hingegen für den Overall-Exitus letalis. Die mittlere Nachbeobachtungszeit der EGIST fiel im Vergleich zu jener der Magen- und Dünndarm-GIST signifikant kürzer aus (p=0,024, T-Test).

Tabelle 7: Überlebenszeitanalyse von EGIST im Vergleich zu Magen- und Dünndarm-GIST, aufgeschlüsselt nach disease-specific-survival (DSS), overall-survival (OS) und disease-free-survival (DFS) mit Mittelwert und Standardabweichung (SD), Median und und Konfidenzintervall (KI) sowie univariater und multivariater Analyse (korrigiert für Alter und Geschlecht) mit Hazard Ratio (HR) und Konfidenzintervall.
(E)GIST=(extra)gastrointestinaler Stromatumor. Fett=signifikantes Testergebnis

	Gaster/Dünndarm	EGIST	Univariat Log-Rank	Multivariat Cox model
Disease-Specific-Survival				
1-Jahres-DSS	98,0%	91,0%		
3-Jahres-DSS	94,0%	76,0%	**p<0,001**	**p<0,001, HR=0,2 (0,1;0,3)**
5-Jahres-DSS	91,0%	62,0%		
Mittelwert	228,7 (SD 8,8)	111,3 (SD 10,1)		
Median	nicht erreicht	97,0 (KI [43,8; 150,2])		
Overall-Survival				
1-Jahres-OS	93,0%	90,0%		
3-Jahres-OS	84,0%	74,0%	**p=0,003**	**p<0,001, HR=0,4 (0,3;0,6)**
5-Jahres-OS	77,0%	61,0%		
Mittelwert	162 (7,9)	107,1 (SD 9,9)		
Median	156,4 (KI [121,8; 191,0])	96,0 (KI [43,0; 149,0])		
Disease-Free-Survival				
1-Jahres-DFS	88,0%	84,0%		
3-Jahres-DFS	85,0%	75,0%	**p=0,001**	**p=0,008, HR=0,5 (0,4;0,9)**
5-Jahres-DFS	83,0%	64,0%		
Mittelwert	210,3 (SD 6,2)	119,7 (SD 10,6)		
Median	nicht erreicht	nicht erreicht		

3.4.3 Überlebenszeitanalyse nach Kaplan und Meier

In der nach Lifetables sowie Kaplan und Meier durchgeführten Überlebenszeitanalyse konnten signifikante Unterschiede bezüglich des overall-survivals, des disease-free-survivals und des disease-specific-survivals festgestellt werden. Patienten mit EGIST zeigten hierbei ein signifikant ungünstigeres Outcome. Bei 106 Patienten mit EGIST fand sich ein 1-, 3- und 5-Jahres disease-specific-survival von 91,0%, 76,0% und 62,0% im Vergleich zu 98,0%, 94,0% und 91,0% bei 823 Magen- und Dünndarm-GIST. Im Log-

Rank- und Breslow-Test fand sich ein signifikantes Ergebnis mit einem p-Wert von jeweils von <0,001 (s. Abbildung 4). Das mittlere DSS lag für die EGIST bei 111,3 Monaten (SD ±10,1) und im Median bei 97,0 Monaten (KI [43,8; 150,2]). Bei den Magen- und Dünndarm-GIST hingegen betrug es im Mittel 228,7 Monate (SD ±8,8), der Median wurde nicht erreicht, d.h. bei weniger als der Hälfte der Patienten kam es im Beobachtungszeitraum zu einem Exitus letalis.

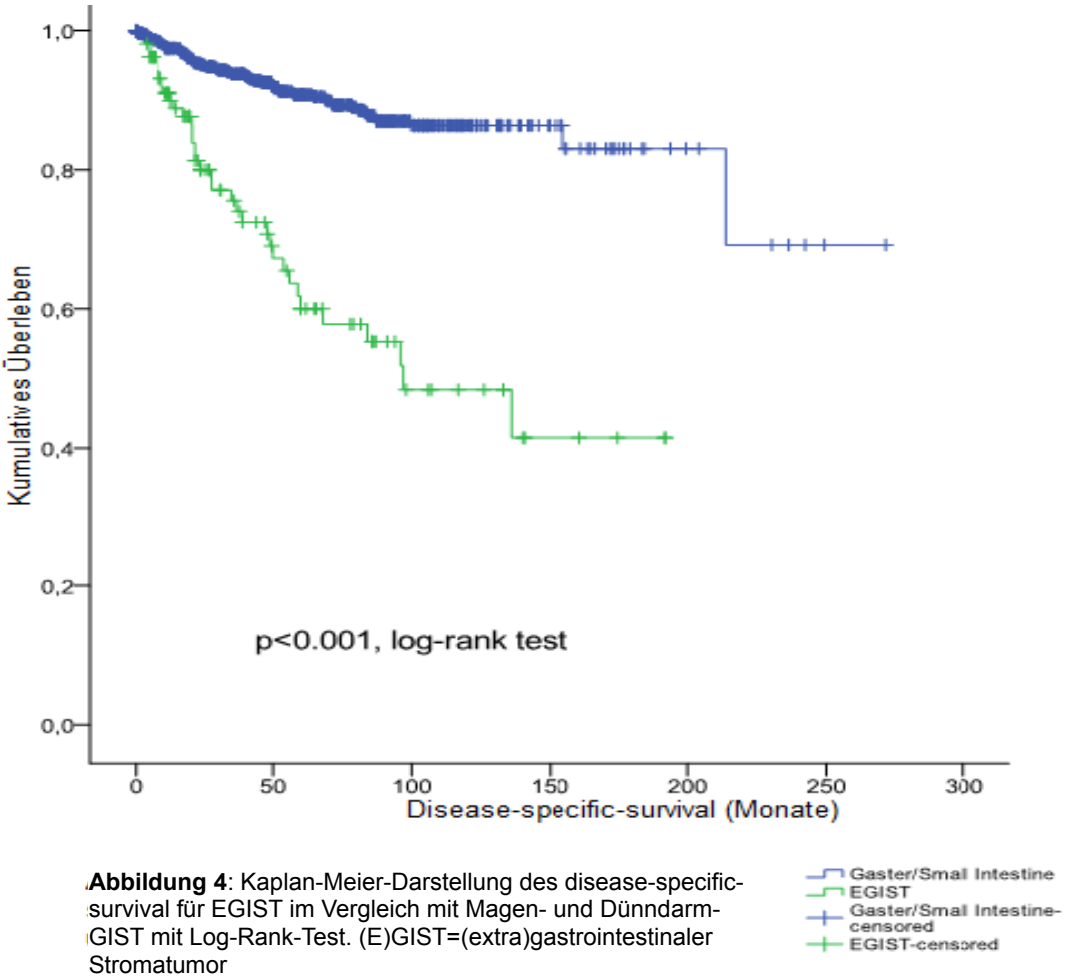

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Darstellung des disease-specific-survival für EGIST im Vergleich mit Magen- und Dünndarm-GIST mit Log-Rank-Test. (E)GIST=(extra)gastrointestinaler Stromatumor

Das overall-survival lag bei Patienten mit EGIST (Daten verfügbar bei 106 Patienten) nach 1, 3 und 5 Jahren bei 90,0%, 74,0% und 61,0% gegenüber 93,0%, 84,0% und 77,0% in der Vergleichsgruppe (Daten von 855 Patienten). Im Log-Rank- und Breslow-Test fanden sich mit einem p-Wert von 0,003 bzw. 0,005 signifikante Ergebnisse (s. Abbildung 5). Im Mittel lag das OS für die EGIST bei 107,1 Monaten (SD ±9,9) und median bei 96,0 Monaten (KI [43,0; 149,0]), Patienten mit Magen- und Dünndarm-GIST zeigten ein mittleres OS von 162,0 Monaten (SD ±7,9) und ein medianes OS von 156,4 Monaten (KI [121,8; 191,0]).

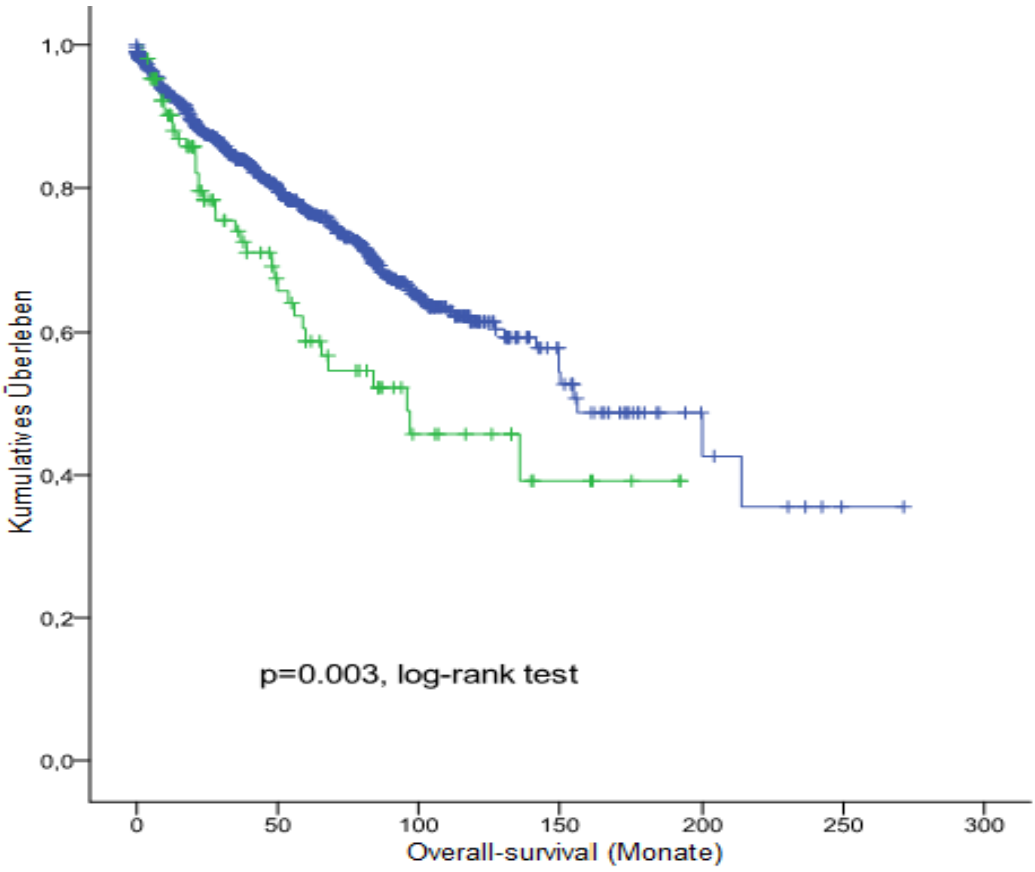

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Darstellung des overall-survival für EGIST im Vergleich mit Magen- und Dünndarm-GIST mit Log-Rank-Test.
(E)GIST=(extra)gastrointestinaler Stromatumor

Das 1-, 3- und 5-Jahres-disease-free-survival betrug 84,0%, 75,0% und 64,0% bei 106 Patienten mit EGIST gegenüber 88,0%, 85,0% und 83,0% bei 842 Magen- und Dünndarm-GIST. Sowohl im Log-Rank- als auch im Breslow-Test erwiesen sich die Unterschiede als signifikant (p=0,001 bzw. p=0,041, s. Abbildung 6). Das mittlere DFS betrug für EGIST 119,7 Monate (SD ±10,6) und für Magen- und Dünndarm-GIST 210,3 Monate (SD ±6,2), der Median wurde in beiden Gruppen nicht erreicht.

In der multivariaten Analyse wurden die signifikanten Ergebnisse der univariaten Analyse jeweils bestätigt (s. Tabelle 7).

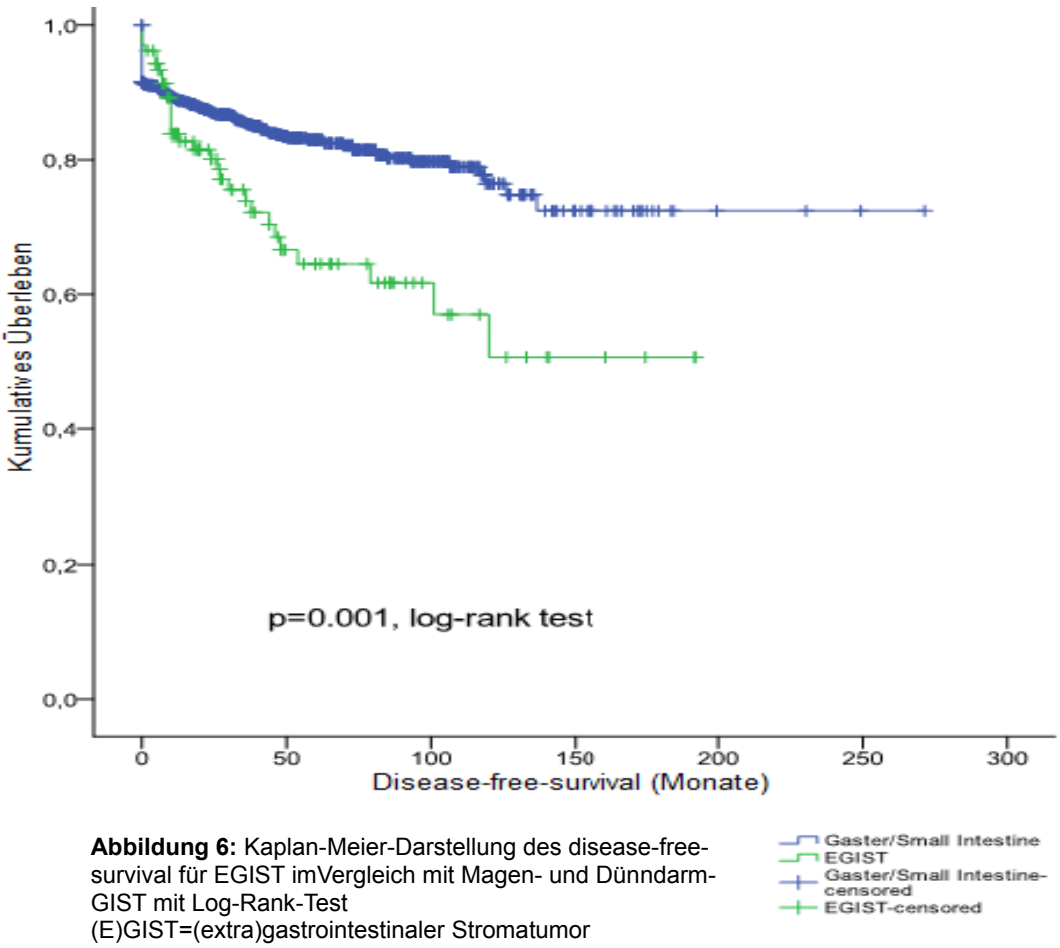

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Darstellung des disease-free-survival für EGIST imVergleich mit Magen- und Dünndarm-GIST mit Log-Rank-Test
(E)GIST=(extra)gastrointestinaler Stromatumor

3.5 EGIST-Lokalisation und Analyse ausgewählter Subgruppen

3.5.1 EGIST-Lokalisation

Die Lokalisation der EGIST zeigten eine große Varianz mit einer Prädominanz im Omentum, Mesenterium sowie retroperitoneal.

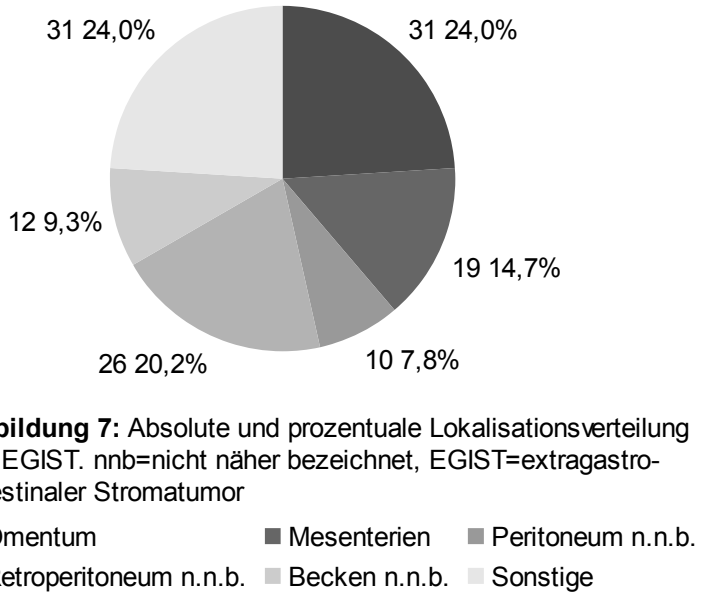

Abbildung 7: Absolute und prozentuale Lokalisationsverteilung bei EGIST. nnb=nicht näher bezeichnet, EGIST=extragastro-intestinaler Stromatumor

Angaben zur primären Lokalisation fanden sich bei 129 von 133 EGIST-Patienten; bei vier EGIST waren die Angaben zur Lokalisation uneindeutig, sodass sie in keine Subgruppe integriert wurden.

Bei 128/129 Patienten (99,2%) war der Tumor unterhalb des Zwerchfells lokalisiert, in einem Fall (0,8%) fand sich der Tumor in der Pleura. Im Abdomen waren 31 Tumoren (24,0%) im Omentum majus bzw. minus und 19 (14,7%) in den Mesenterien einschließlich des Mesocolon transversum (2 Tumore) lokalisiert. Bei 10 Patienten (7,8%) fanden sich peritoneale Tumoren ohne nähere Lokalisationsbezeichnung, wobei es sich bei 4 Patienten aus der Literatur um multiple bzw. disseminierte Tumoren handelte.

Retroperitoneal, ohne weitere Bezeichnung waren 26 Tumoren (20,2%) und 12 EGIST (9,3%) waren im Becken ohne weitere Angaben lokalisiert. Die übrigen 31 Tumoren (24,0%) wurden in einer Gruppe unter der Bezeichnung „Sonstige EGIST“ zusammengefasst (s. Abbildung 7). Hier verteilten sich die Lokalisationen (bezogen auf die

Gesamtheit von 129 EGIST) wie folgt: 13 Tumoren (10,1%) waren ohne weitere Bezeichnung im Abdominalbereich lokalisiert, 4 (3,1%) im Pankreas, 3 (2,3%) fanden sich im Bereich des Septum rectovaginale, 2 (1,6%) in der Bauchwand und je einer (je 0,8%) im Douglasraum, in der Vesicula seminalis, in der Adnexe, im Skrotum und unter der Prostata. Darüber hinaus war je ein EGIST (je 0,8%) perineal bzw. retrovesikal lokalisiert. Ein EGIST (0,8%) befand sich oberhalb des Zwerchfells in der Pleura. Ein EGIST (0,8%) fand sich zudem in der Nebenniere (s. Abbildung 8).

In der Kontrollgruppe waren 683 Tumoren (70,1%) im Magen und 292 GIST (29,9%) im Dünndarm lokalisiert.

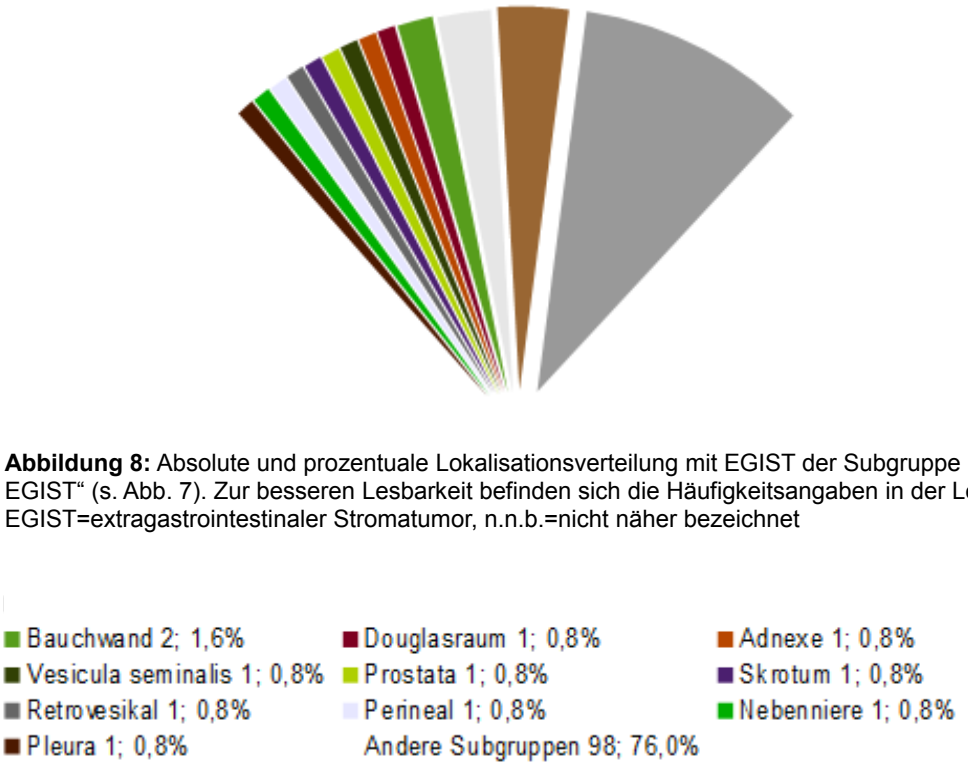

Abbildung 8: Absolute und prozentuale Lokalisationsverteilung mit EGIST der Subgruppe „Sonstige EGIST“ (s. Abb. 7). Zur besseren Lesbarkeit befinden sich die Häufigkeitsangaben in der Legende. EGIST=extragastrointestinaler Stromatumor, n.n.b.=nicht näher bezeichnet

3.5.2 Omentale EGIST gegenüber mesenterialen EGIST

Im Vergleich der omentalen mit den mesenterialen EGIST zur Evaluation der These von Agaimy et al. (2006) und Reith et al. (2000) fand sich bezüglich fast keines untersuchten Parameters ein signifikanter Unterschied (s. Tabellen 22 und 23 im Anhang). Die einzige Ausnahme bildete der Overall-Exitus letalis: Hier waren mesenteriale EGIST signifikant häufiger betroffen als omentale (p=0,036). Das Risiko für einen Patienten mit mesenterialem EGIST zu versterben (jedoch nicht notwendigerweise an seinem Tumor) war hierbei gegenüber omentalen EGIST um das ca. vierfache erhöht (OR=3,8 [1,1; 13,3]). Für alle weiteren Parameter, insbesondere auch das DSS und das DFS fanden sich keine signifikanten Unterschiede (s. Tabellen 22 und 23 im Anhang), sodass von einem ausgeprägt unterschiedlichen Verhalten omentaler und mesenterialer EGIST nicht gesprochen werden kann.

3.5.3 Omentale und mesenteriale EGIST gegenüber anderen EGIST

In der direkten Gegenüberstellung der einzelnen EGIST-Subgruppen zunächst ohne Chi-Quadrat-Test (s. Tabelle 25 im Anhang) fielen einige Unterschiede ins Auge. Diese bestanden insbesondere zwischen den omentalen und mesenterialen EGIST auf der einen und den übrigen vier Subgruppen (Peritoneum, Becken, Retroperitoneum, Sonstige) auf der anderen Seite. Erstere betrafen häufig ältere Patienten (medianes Ersterkrankungsalter 62,0 Jahre [27,0; 84,0]) mit eher niedriger Mitoserate (median 3,0/50 HPF [0; 32,0]). Sie wiesen häufig den epitheloiden oder gemischten Zelltypus auf (31/46 Patienten, 67,4%), zeigten einen hohen Anteil c-Kit-negativer Tumoren (8/47 Patienten, 17,0%) und ein häufiges Auftreten von PDGFRα-Mutationen (14/35 Patienten, 40,0%). Der EGIST-bedingte Exitus letalis war bei den mesenterialen EGIST mit 31,6% vergleichsweise hoch, das Auftreten von Rezidiven und Metastasen jedoch eher selten (4/50 Patienten, 8,0%)
Demgegenüber waren Patienten mit EGIST des Peritoneums, Retroperitoneums, des Beckens und sonstiger Lokalisationen eher jung (Medianes Ersterkrankungsalter 57,1 Jahre [21,0; 88,0]). Sie zeigten eine höhere Mitoserate (median 6,0/50 HPF [1,0; 115,0]), wobei sich in der Gruppe der peritonealen EGIST ein medianer Wert von 58/50 HPF fand. In diesen Subgruppen überwog der Spindelzelltyp mit 49/71 Patienten (69,0%), c-Kit-Positivität fand sich bei 94,6% (70/74 Patienten) und es zeigten sich im Vergleich zu omentalen und mesenterialen EGIST häufiger c-kit-Mutationen (24/46 Patienten, 52,2%) oder der Wildtyp (20/46 Patienten, 43,5%). Das Outcome war hier sehr unterschiedlich, während 13/26 Patienten mit retroperitonealen EGIST (50,0%) an den Folgen ihrer

Erkrankung verstarben, traf dies nur auf einen von 12 (8,3%) der Becken-EGIST zu. Es zeigte sich jedoch in allen vier Subgruppen ein häufiges Auftreten von Rezidiven und Metastasen (bei 27/79 Patienten, 34,2%) wobei sich dies am häufigsten bei retroperitonealen EGIST fand (s. Tabelle 25 im Anhang).

In den entsprechenden statistischen Tests zeigten sich für einige der genannten Parameter signifikante Unterschiede zwischen omentalen und mesenterialen EGIST auf der einen Seite und allen anderen EGIST (n = 79, d.h. ausschließlich derjenigen EGIST, welche keiner Lokalisation zugeordnet werden konnten) auf der anderen Seite. So zeigten omentale und mesenteriale EGIST gegenüber allen anderen EGIST signifkant häufiger den epitheloiden oder gemischten Zelltyp (p<0,001) sowie einen signifikant höheren Anteil CD34-positiver Tumoren (p=0,019 im Chi-Quadrat-Test, p=0,024 im Test nach Fisher). Im Chi-Quadrat-Test zeigte sich darüber hinaus ein höherer Anteil c-Kit-negativer Tumoren (p=0,037) bei omentalen und mesenterialen EGIST im Vergleich mit anderen EGIST. Im exakten Test nach Fisher, der wegen niedriger Patientenzahlen angewendet wurde, fand sich mit einem p-Wert von 0,056 jedoch nur ein grenzwertig signifikantes Ergebnis.

Tabelle 8: Absolute und prozentuale Häufigkeitsverteilung von Geschlecht, Histologie, Immunhistochemie (nur Merkmale mit signifikanten Unterschieden aufgeführt) und genetischem Profil bei omentalen und mesenterialen EGIST im Vergleich mit EGIST anderer Lokalisationen mit Chi-Quadrat-Test (χ^2-test). EGIST=extragastrointestinaler Stromatumor, EM=epitheloider/gemischter Zelltyp, SP=Spindelzelltyp, CD=cluster of differentiation, PDGFRα=platelet-derived-growth-factor alpha. Fett=signifikantes Testergebnis. *Im Test nach Fisher p=0,058 – nicht signifikant

Parameter		**Omentum/Mesenterium**		**Andere EGIST**		**Testergebnis**
Geschlecht		27	22	40	39	p = 0,628,
	Männlich/Weiblich	55,1%	44,9%	50,6%	49,4%	χ^2-test
Histotypus		31	15	22	49	**p < 0,001,**
	EM/SP	67,4%	32,6%	31,0%	69,0%	**χ^2-test***
CD117		39	8	70	4	**p = 0,037,**
	positiv/negativ	83,0%	17,0%	94,6%	5,4%	**χ^2-test**
CD34		22	2	18	10	**p = 0,019,**
	positiv/negativ	91,7%	8,3%	64,3%	35,7%	**χ^2-test**
S-100		0	14	8	15	**p = 0,013,**
	positiv/negativ	0,0%	100,0%	34,8%	65,2%	**χ^2-test**
Mutation		14	21	24	22	p = 0,277,
	c-kit/Andere	40,0%	60,0%	52,2%	47,8%	χ^2-test
Mutation		14	21	4	44	**p < 0,001,**
	PDGFRα/Andere	40,0%	60,0%	4,3%	95,7%	**χ^2-test**
Mutation		7	28	20	26	**p = 0,026,**
	Wildtyp/Andere	20,0%	80,0%	43,5%	56,5%	**χ^2-test**

Omentale und mesenteriale EGIST zeigten im Vergleich zu anderen EGIST signifikant häufiger PDGFRα-Mutationen (p<0,001 im Chi-Quadrat-Test und im Test nach Fisher) und seltener den Wildtyp (p=0,026). Es zeigten sich bezüglich des tumorbedingten und allgemeinen Exitus letalis sowie des DSS und des OS keine signifikanten Unterschiede,

jedoch traten Rezidive und Metastasen seltener bei omentalen und mesenterialen EGIST gegenüber anderen EGIST auf (p=0,001 im Chi-Quadrat-Test und im Test nach Fisher). Auch beim DFS zeigten sich omentale und mesenteriale EGIST länger ohne Rezidiv (p=0,004, Log-Rank-Test). Das mittlere DFS der omentalen und mesenterialen EGIST war mit 169,7 Monaten (SD ±10,8) deutlich höher als das mittlere DFS der übrigen EGIST (92,3 Monate, SD ±11,3) Für das mittlere Ersterkrankungsalter sowie die mittlere Tumorgröße fanden sich keine signifikanten Unterschiede, es konnte jedoch gezeigt werden, dass die mittlere Mitoserate der omentalen und mesenterialen EGIST signifikant unter derjenigen der übrigen EGIST lag (p=0,001, T-Test). Es ergab sich im T-Test kein signifkanter Unterschied bezüglich der Nachbeobachtungszeit zwischen omentalen und mesenterialen EGIST auf der einen und allen anderen EGIST auf der anderen Seite (s. Tabellen 8 und 9).

Tabelle 9: Mittelwert mit Standardabweichung (SD) und Median mit Range bzw. Konfidenzintervall (KI) für Ersterkrankungsalter, Tumorgröße, Mitoserate und Nachbeobachtungszeit sowie Überlebenszeitanalyse nach disease-specific-survival (DSS), overall-survival (OS) und disease-free-survival (DFS) bei omentalen und mesenterialen EGIST im Vergleich zu EGIST anderer Lokalisationen mit T-Test, Log-Rank-Test und multivariater Analyse (korriegiert für Alter und Geschlecht) mit Hazard Ratio (HR) und Konfidenzintervall (nur für DFS). EGIST=extragastrointestinaler Stromatumor, HPF=high-power-fields. Fett=signifikantes Testergebnis.

Parameter	Omentum/Mesenterium	Andere EGIST	Testergebnis
Ersterkrankungsalter (Jahre)			
Mittelwert	60,9 (SD 12,1)	57,8 (SD 13,0)	p = 0,193, T-Test
Median	62,0 [27,0; 84,0]	57,1 [21,0; 88,0]	
Tumorgröße (cm)			
Mittelwert	13,5 (SD 7,7)	12,6 (SD 6,5)	p = 0,509, T-Test
Median	11,0 [1,0; 33,0]	11,0 [3,0; 35,0]	
Mitoserate (pro 50 HPF)			
Mittelwert	5,33 (SD 6,8)	16,9 (SD 26,0)	**p = 0,001, T-Test**
Median	3,0 [0; 32,0]	6,0 [1,0; 115,0]	
Follow-up-Zeit (Monate)			
Mittelwert	46,6 (SD 46,9)	49,9 (SD 44,8)	p = 0,719, T-Test
Median	27,4 [1,9; 192,9]	30,9 [3,0; 174,9]	
Disease-Specific-Survival			
1-Jahres-DSS	90,0%	93,0%	
3-Jahres-DSS	72,0%	79,0%	p = 0,992, Log-Rank-Test
5-Jahres-DSS	58,0%	67,0%	
Mittelwert (Monate)	122,4 (SD 16,0)	103,4 (SD 11,0)	
Median (Monate)	nicht erreicht	97,0 (KI [47,3; 146,7])	
Overall-Survival			
1-Jahres-OS	87,0%	93,0%	
3-Jahres-OS	68,0%	79,0%	p = 0,522, Log-Rank-Test
5-Jahres-OS	55,0%	67,0%	
Mittelwert (Monate)	109,0 (SD 15,9)	103,4 (SD 11,0)	
Median (Monate)	65,6 (KI ??)	97,0 (KI [47,3; 146,7])	
Disease-Free-Survival			
1-Jahres-DFS	92,0%	78,0%	**p = 0,004, Log-Rank-Test**
3-Jahres-DFS	87,0%	67,0%	
5-Jahres-DFS	87,0%	53,0%	**Multivariat: p=0,010, HR 0,3 (0,1;0,7)**
Mittelwert (Monate)	169,7 (SD 10,8)	92,3 (SD 11,3)	
Median (Monate)	nicht erreicht	101,0 (KI [27,4; 174,6]	

3.5.4 Retroperitoneale EGIST gegenüber anderen EGIST

Eine genaue Analyse aller Subgruppen untereinander mittels Kreuztabellen würde den Rahmen dieser Arbeit sprengen. Die im Hinblick auf das Outcome auffälligste Subgruppe der retroperitonealen EGIST wird jedoch hier mit dem Rest des Kollektivs (n = 103, d.h. ausschließlich derjenigen EGIST, die keiner Lokalisation zugeordnet werden konnten) verglichen. Signifikante Unterschiede fanden sich hier bezüglich des Geschlechts, da der Frauenanteil bei den retroperitonealen EGIST bei lediglich 30,8% lag (n=8/26, p=0,014), sowie für die Histomorphologie, in welcher retroperitoneale EGIST signifikant häufiger den Spindelzelltyp aufwiesen (p=0,010). Des Weiteren zeigte sich bei retroperitonealen EGIST signifikant seltener als bei anderen EGIST eine PDGFRα-Mutation (p=0,013 im Chi-Quadrat-Test, p=0,017 im Test nach Fisher) und signifikant häufiger der Wildtyp (p=0,041).

Tabelle 10: Absolute und prozentuale Häufigkeitsverteilung von Geschlecht, TKI-Therapie, Histologie, Immunhistochemie und genetischem Profil bei retroperitonealen EGIST im Vergleich mit EGIST anderer Lokalisationen mit Chi-Quadrat-Test (χ^2-test). EGIST=extragastrointestinaler Stromatumor, EM=epitheloider/gemischter Zelltyp, SP=Spindelzelltyp, CD=cluster of differentiation, NSE=Neuronenspezifische Enolase, DOG-1=discovered on GIST-1, PDGFRα=platelet-derived-growth-factor alpha TKI=Tyrosinkinaseinhibitor. Fett=signifikantes Testergebnis

Parameter		**Retroperitoneum**		**Andere EGIST**		**Testergebnis**
Geschlecht	männlich/weiblich	8 30,8%	18 69,2%	59 57,8%	43 42,2%	**p = 0,014, χ^2-test**
TKI-Therapie	ja/nein	0 0,0%	26 100,0%	22 21,4%	81 78,6%	**p = 0,010, χ^2-test**
Histotypus	EM/SP	6 23,1%	20 76,9%	47 51,6%	44 48,4%	**p = 0,010, χ^2-test**
CD117	positiv/negativ	25 96,2%	1 3,8%	84 88,4%	11 11,6%	p = 0,242, χ^2-test
CD34	positiv/negativ	0 0,0%	3 100,0%	40 81,6%	9 18,4%	**p = 0,001, χ^2-test**
Aktin	positiv/negativ	1 50,0%	1 50,0%	12 38,7%	19 61,3%	p = 0,751, χ^2-test
Desmin	positiv/negativ	0 0,0%	0 0,0%	1 3,7%	26 96,3%	nicht durchgeführt, da jeweils in einer Gruppe n=0
Vimentin	positiv/negativ	0 0,0%	0 0,0%	16 94,1%	1 5,9%	
S-100	positiv/negativ	1 50,0%	1 50,0%	7 20,0%	28 80,0%	p = 0,316, χ^2-test
NSE	positiv/negativ	1 100,0%	0 0,0%	0 0,0%	4 100,0%	**p = 0,025, χ^2-test**
DOG-1	positiv/negativ	0 0,0%	1 100,0%	12 100,0%	0 0,0%	**p < 0,001, χ^2-test**
Mutation	c-kit/Andere	9 47,4%	10 52,6%	29 46,8%	33 53,2%	p = 0,964, χ^2-test
Mutation	PDGFRα/Andere	0 0,0%	19 100,0%	16 25,8%	46 74,2%	**p = 0,013, χ^2-test**
Mutation	Wildtyp/Andere	10 52,6%	9 47,4%	17 27,4%	45 72,6%	**p = 0,041, χ^2-test**

Tabelle 11: Mittelwert mit Standardabweichung (SD) und Median mit Range bzw. Konfidenzintervall (KI) für Ersterkrankungsalter, Tumorgröße, Mitoserate und Nachbeobachtungszeit sowie Überlebenszeitanalyse nach disease-specific-survival (DSS), overall-survival (OS) und disease-free-survival (DFS) bei retroperitonealen EGIST im Vergleich zu EGIST anderer Lokalisationen mit T-Test und Log-Rank-Test. EGIST=extragastrointestinaler Stromatumor, HPF=high-power-fields. Fett=signifikantes Testergebnis.

Parameter	**Retroperitoneum**	**EGIST**	**Testergebnis**
Ersterkrankungsalter (Jahre)			
Mittelwert	57,3 (SD 12,2)	59,3 (SD 12,9)	p = 0,439, T-Test
Median	57,5 [30,0; 80,0]	59,5 [21,0; 88,0]	
Tumorgröße (cm)			
Mittelwert	12,2 (SD 6,3)	13,2 (SD 7,2)	p = 0,529, T-Test
Median	10,5 [3,0; 35,0]	11,0 [1,0; 33,0]	
Mitoserate (pro 50 HPF)			
Mittelwert	11,0 (SD 12,1)	12,7 (SD 23,7)	p = 0,708, T-Test
Median	7,0 [1,0; 50,0]	4,0 [0; 115,0]	
Follow-up-Zeit (Monate)			
Mittelwert	54,7 (SD 38,3)	46,7 (SD 47,2)	p = 0,453, T-Test
Median	49,0 [5,9; 140,0)	24,0 [1,9; 192,0]	
Disease-Specific-Survival			
1-Jahres-DSS	91,0%	92,0%	
3-Jahres-DSS	81,0%	74,0%	p = 0,127,
5-Jahres-DSS	58,0%	67,0%	Log-Rank-Test
Mittelwert (Monate)	77,0 (SD 10,8)	130,4 (SD 11,5)	
Median (Monate)	68,0 (KI [34,7; 101,3])	nicht erreicht	
Overall-Survival			
1-Jahres-OS	91,0%	91,0%	
3-Jahres-OS	81,0%	72,0%	p = 0,247,
5-Jahres-OS	58,0%	64,0%	Log-Rank-Test
Mittelwert (Monate)	77,0 (SD 10,8)	122,8 (SD 11,7)	
Median (Monate)	68,0 (KI [34,7; 101,3])	nicht erreicht	
Disease-Free-Survival			
1-Jahres-DFS	78,0%	85,0%	
3-Jahres-DFS	67,0%	77,0%	p = 0,064,
5-Jahres-DFS	49,0%	72,0%	Log-Rank-Test
Mittelwert (Monate)	70,7 (SD 12,2)	136,9 (SD 11,6	
Median (Monate)	54,0 (KI [0,0; 115,4])	nicht erreicht	

Auch konnte gezeigt werden, dass retroperitoneale EGIST häufiger EGIST-bedingt verstarben (p=0,002), dass sie allgemein häufiger verstarben (p=0,007) und dass bei ihnen häufiger Rezidive und Metastasen auftraten (p=0,003). Das mittlere disease-specific-survival der retroperitonealen EGIST lag mit 77,0 Monaten (SD ±10,8) deutlich unter dem mittleren DSS der anderen EGIST (130,4 Monate, SD ±11,5). Beim mittleren DFS war dieser Unterschied mit 70,7 Monaten (SD ±12,2) bei den retroperitonealen EGIST im Gegensatz zu 136,9 Monaten (SD ±11,6) bei den anderen EGIST noch deutlicher ausgeprägt. Im Kontrast dazu fanden sich jedoch in der Überlebenszeitanalyse nach Kaplan und Meier, sowie im Log-Rank-Test bezüglich DSS, OS und DFS keine signifikanten Unterschiede. Auffällig war, dass kein Patient mit einem retroperitonealen EGIST eine

TKI-Therapie erhielt (0/26, 0,0%). Erwartungsgemäß ergab sich ein signifikanter Unterschied im Vergleich zu anderen EGIST (p=0,010 im Chi-Quadrat-Test, p=0,007 im Test nach Fisher) (s. Tabellen 10 und 11).

Für das mittlere Ersterkrankungsalter, die mittlere Tumorgröße und die mittlere Mitoserate wurden keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen, bezüglich der mittleren Nachbeobachtungszeit zeigte der T-Test ebenfalls keine Signifikanz.

3.6 Omentale bzw. mesenteriale EGIST im Vergleich mit Magen- bzw. Dünndarm-GIST

Diese Gegenüberstellungen wurden ebenfalls vorgenommen, um die These von Agaimy et al. (2006) und Reith et al. (2000) zu evaluieren, der zufolge sich omentale EGIST ähnlich wie Magen-GIST und mesenteriale EGIST ähnlich wie Dünndarm-GIST verhalten.

3.6.1 Epidemiologie

3.6.1.1 Deskriptive Statistik

31 Patienten mit omentalem und 19 Patienten mit mesenterialem EGIST konnten identifiziert werden. 19 Patienten (61,3%) mit omentalem EGIST waren männlich und 12 (38,7%) weiblich. Bei den mesenterialen EGIST waren 10 (55,6%) männlich und 8 (44,4% weiblich, bei einem Patienten fehlten Angaben zum Geschlecht.

Es ergab sich für die omentalen EGIST ein mittleres Ersterkrankungsalter von 59,8 Jahren (SD ±10,6) und ein Median von 62,0 Jahren [27,0; 76,1]. Bei den mesenterialen EGIST lag das mediane Ersterkrankungsalter bei 64,0 Jahren [39,0; 84,0], der Mittelwert betrug 62,7 Jahren (SD ±14,6).

26/31 Patienten mit omentalem EGIST (83,9%) waren bei Erstdiagnose 50 Jahre oder älter, ein Patient (3,2%) war unter 30 Jahre alt. In der Gruppe der mesenterialen EGIST hatten 15/19 Patienten (83,3%) ein Ersterkrankungsalter von gleich oder größer als 50 Jahre; ein Patient (6,3%) war bei Diagnosestellung unter 40 Jahre alt. In beiden Gruppen waren je ca. 50% der Patienten bei Erstdiagnose jünger bzw. älter als 60 Jahre.

Die mittlere Tumorgröße betrug bei den omentalen EGIST 13,3 cm (SD ±7,9) und bei den mesenterialen EGIST 13,7 cm (SD ±7,6). Median zeigte sich bei den omentalen EGIST eine Größe von 11,0 cm [1,0; 33,0] und bei den mesenterialen EGIST eine Größe von 12,0 cm [4,0; 28,0].

Von 29 omentalen EGIST zeigte keiner eine Größe von kleiner als 1 cm. 27 (93,1%) waren gleich oder größer als 5 cm und 17 (58,6%) waren größer als 10 cm. Bei den mesenterialen EGIST waren ebenfalls alle Tumoren größer oder gleich 1 cm. 16 (88,9%) zeigten eine Größe von gleich oder mehr als 5 cm und 11 (61,1%) von gleich oder mehr als 10 cm.

Die Mitoserate lag bei den omentalen EGIST im Mittel bei 6,3/50 HPF (SD ±8,0) und im Median bei 3,0/50 HPF [0; 32/50 HPF]. Bei den mesenterialen EGIST betrug die Mitoserate im Mittel 4,2/50 HPF (SD ±5,2) und median 3,5/50 HPF [0; 24/50 HPF].

Die Vergleichsgruppe der Magen- und Dünndarm-GIST wurde für den zweiten Schritt der Auswertung in eine Gruppe Magen-GIST als Vergleichsgruppe für die omentalen EGIST und eine Gruppe Dünndarm-GIST als Vergleichsgruppe für die mesenterialen EGIST eingeteilt. Die Gruppe der gastralen GIST umfasste 684 Tumoren, die der Dünndarm-GIST 292 Tumoren.

347/684 Patienten mit Magen-GIST (50,7%) waren männlich und 337/684 (49,3%) weiblich. Bei den Dünndarm-GIST fanden sich 144/292 (49,3%) männliche und 148/292 (50,7%) weibliche Patienten entsprechend einer Verteilung von 1:1.
Das mittlere Ersterkrankungsalter betrug bei Magen-GIST 66,8 Jahre (SD ±12,6) und bei Dünndarm-GIST 63,9 Jahre (SD ±14,0), median lag es für Patienten mit gastralem GIST bei 68,7 Jahren [12,8; 94,8] und für Patienten mit Dünndarm-GIST bei 64,7 Jahren [15,1; 93,3].
Bezogen auf Daten zu 655 Patienten mit gastralen GIST waren 591 Patienten (90,2%) bei Erstdiagnose 50 Jahre alt oder älter; 22 (3,4%) waren jünger als 40 Jahre und nur 7 (1,1%) waren jünger als 30 Jahre. Bei den Dünndarm-GIST zeigten 231 (83,1%) von insgesamt 278 Patienten mit Angaben zum Ersterkrankungsalter ein Ersterkrankungsalter von größer oder gleich 50 Jahren, während 15 Patienten (5,4%) jünger als 40 und 5 Patienten (1,8%) jünger als 30 Jahre waren.

Die mittlere Tumorgröße bei gastralen GIST betrug 5,1 cm (SD ±4,6), die mediane 4,0 cm [0,3; 32,0]. Bei Dünndarm-GIST lag die Tumorgröße im Mittel bei 5,6 cm (SD ±4,4) und im Median bei 4,3 cm [0,2; 27,0].
Bei den Magen-GIST fanden sich 57/660 Tumoren (8,6%), deren Größe weniger als 1 cm betrug. 266/660 (40,3%) zeigten eine Größe von gleich oder mehr als 5 cm und 81/660 (12,3%) eine Größe von gleich oder mehr als 10 cm. In der Gruppe der Dünndarm-GIST lagen bei 280 Patienten Daten zur Tumorgröße vor. 26 Dünndarm-GIST (9,3%) waren kleiner als 1 cm und 152 (54,3%) kleiner als 5 cm. 42 Tumoren (15,0%) zeigten eine

Größe von gleich oder mehr als 10 cm.

Die mittlere Mitoserate lag für Magen-GIST bei 8,4/50 HPF (SD ±28,8) und für Dünndarm-GIST bei 7,5/50 HPF (SD ±19,0). Der Median betrug bei Magen-GIST 3,0/50 HPF [0; 500/50 HPF] und 2,0/50 HPF bei Dünndarm-GIST [0; 180/50 HPF].

3.6.1.2 Chi-Quadrat-Test und Odds Ratio

Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen omentalen EGIST und Magen-GIST bezüglich des Geschlechts sowie des Ersterkrankungsalters unter 30, 40 und 50 Jahren ($p>0,05$ im Chi-Quadrat-Test und nach Fisher). Jedoch waren Patienten mit omentalen EGIST signifikant häufiger (OR=2,5 [1,2; 5,1]) jünger als 60 Jahre ($p=0,013$).
Des Weiteren erwiesen sich omentale EGIST signifikant größer im Vergleich zu Magen-GIST (GIST-Größe gleich oder mehr als 5 cm: OR=20,0 [4,7; 83,3], $p<0,001$ im Chi-Quadrat-Test und im Test nach Fisher; GIST-Größe gleich oder mehr als 10 cm: OR=10,1 [4,7; 21,7], $p<0,001$).
Bezüglich der Tumorgröße über oder unter 1 cm ergab sich kein signifikanter Unterschied (s. Tabelle 12).

Tabelle 12: Absolute und prozentuale Häufigkeitsverteilung von Geschlecht, Ersterkrankungsalter und Tumorgröße bei omentalen EGIST im Vergleich zu Magen-GIST mit Chi-Quadrat-Test (χ^2-test). (E)GIST=(extra)gastrointestinaler Stromatumor, Fett=signifikantes Testergebnis

Parameter	Omentum		Magen		Testergebnis
Geschlecht	19	12	347	337	p = 0,250, χ^2-test
Männlich/Weiblich	61,3%	38,7%	50,7%	49,3%	
Ersterkrankungsalter 60 Jahre	14	17	165	490	**p = 0,013, χ^2-test**
<60/≥60	45,2%	54,8%	25,2%	74,8%	
Ersterkrankungsalter 50 Jahre	5	26	64	591	p = 0,250, χ^2-test
<50/≥50	16,1%	83,9%	9,8%	90,2%	
Ersterkrankungsalter 40 Jahre	1	30	22	633	p = 0,968, χ^2-test
<40/≥40	3,2%	96,8%	3,4%	96,6%	
Ersterkrankungsalter 30 Jahre	1	30	7	648	p = 0,274, χ^2-test
<30/≥30	3,2%	96,8%	1,1%	98,9%	
Größe 1 cm	0	29	57	603	p = 0,098, χ^2-test
<1cm/≥1cm	0,0%	100,0%	8,6%	91,4%	
Größe 5 cm	2	27	394	266	**p < 0,001, χ^2-test**
<5cm/≥5cm	6,9%	93,1%	59,7%	40,3%	
Größe 10 cm	12	17	579	81	**p < 0,001, χ^2-test**
<10cm/≥10cm	41,4%	58,6%	87,7%	12,3%	

Mesenteriale EGIST zeigten sich gegenüber Dünndarm-GIST signifikant häufiger größer als 5 cm ($p<0,001$ im Chi-Quadrat-Test und im Test nach Fisher). Die Wahrscheinlichkeit, bei einem mesenterialen EGIST einen Tumor mit einer Größe von mehr als 5 cm zu haben, war dabei gegenüber Dünndarm-GIST um etwa das 10-fache erhöht (OR=9,5 [2,2; 41,7]). Ebenso waren mesenteriale EGIST signifikant häufiger größer als 10 cm ($p<0,001$). Die Wahrscheinlichkeit gegenüber Dünndarm-GIST war um den Faktor 9 erhöht (OR=8,9 [3,3; 24,4]. Bezüglich der Parameter Geschlecht, Ersterkrankungsalter, Tumorgröße größer oder kleiner als 1 cm sowie der Mitoserate konnten keine signifikanten Unterschiede ermittelt werden (jeweils $p >0,05$ im Chi-Quadrat-Test und im Test nach Fisher, s. Tabelle 13).

Tabelle 13: Absolute und prozentuale Häufigkeitsverteilung von Geschlecht, Ersterkrankungsalter und Tumorgröße bei mesenterialen EGIST im Vergleich zu Dünndarm-GIST mit Chi-Quadrat-Test (χ^2-test). (E)GIST=(extra)gastrointestinaler Stromatumor, Fett=signifikantes Testergebnis

Parameter	Mesenterium		Dünndarm		Testergebnis
Geschlecht	8	10	144	148	p = 0,688,χ^2-test
Männlich/Weiblich	44,4%	55,6%	49,3%	50,7%	
Ersterkrankungsalter 60 Jahre	8	10	102	176	p = 0,509, χ^2-test
<60/≥60	44,4%	55,6%	36,7%	63,3%	
Ersterkrankungsalter 50 Jahre	3	15	47	231	p = 0,979, χ^2-test
<50/≥50	16,7%	83,3%	16,9%	83,1%	
Ersterkrankungsalter 40 Jahre	1	17	15	263	p = 0,977, χ^2-test
<40/≥40	5,6%	94,4%	5,4%	94,6%	
Ersterkrankungsalter 30 Jahre	0	18	5	273	p = 0,566, χ^2-test
<30/≥30	0,0%	100,0%	1,8%	98,2%	
Größe 1 cm	0	18	26	254	p = 0,176, χ^2-test
<1cm/≥1cm	0,0%	100,0%	9,3%	90,7%	
Größe 5 cm	2	16	152	128	**p < 0,001, χ^2-test**
<5cm/≥5cm	11,1%	88,9%	54,3%	45,7%	
Größe 10 cm	7	11	238	42	**p < 0,001, χ^2-test**
<10cm/≥10cm	38,9%	61,1%	85,0%	15,0%	

3.6.1.3 T-Test

Im T-Test zeigten sich für das mittlere Ersterkrankungsalter ($p=0,002$) und die mittlere Tumorgröße ($p<0,001$) signifikante Unterschiede zwischen omentalen EGIST und gastralen GIST. Für die mittlere Mitoserate ergab sich kein signifikantes Ergebnis ($p=0,738$, s. Tabelle 14).

Im Vergleich der mesenterialen EGIST und Dünndarm-GIST fand sich allein bezüglich der mittleren Tumorgröße ein signifikanter Unterschied ($p<0,001$). Für das mittlere Ersterkrankungsalter ($p=0,440$) sowie den Mittelwert der Mitoserate ($p=0,554$) fand sich kein signifikantes Ergebnis (s. Tabelle 15).

Tabelle 14: Mittelwert mit Standardabweichung (SD) und Median mit Range für Erst-erkrankungsalter, Tumorgröße, Mitoserate und Nachbeobachtungszeit bei omentalen EGIST im Vergleich zu Magen-GIST mit T-Test. HPF=high power fields. (E)GIST=(extra)gastrointestinaler Stromatumor. Fett=signifikantes Testergebnis

Parameter	Omentum	Magen	Testergebnis
Alter bei Erstdiagnose (Jahre)			
Mittelwert	59,8 (SD 10,6)	66,8 (SD 12,6)	**p = 0,002, T-Test**
Median	62,0 [27,0; 76,1]	68,7 [12,8; 94,8]	
Tumorgröße (cm)			
Mittelwert	13,3 (SD 7,9)	5,1 (SD 4,6)	**p < 0,001, T-Test**
Median	11,0 [1,0; 33,0]	4,0 [0,3; 32,0]	
Mitoserate (pro 50 HPF)			
Mittelwert	6,3 (SD 8,0)	8,4 (SD 28,8)	p = 0,738, T-Test
Median	3,0 [0,0; 32,0]	3,0 [0,0; 500,0]	
Follow-up-Zeit (Monate)			
Mittelwert	41,3 (SD 33,0)	59,2 (SD 46,4)	p = 0,056, T-Test
Median	26,9 [1,9; 107,0]	49,1 [0,0; 271,4]	

Tabelle 15: Mittelwert mit Standardabweichung (SD) und Median mit Range für Ersterkrankungsalter, Tumorgröße, Mitoserate und Nachbeobachtungszeit bei mesenterialen EGIST im Vergleich zu Dünndarm-GIST mit T-Test.(E)GIST=(extra)gastrointestinaler Stromatumor, HPF=high power fields. Fett=signifikantes Testergebnis

Parameter	Mesenterium	Dünndarm	Testergebnis
Alter bei Erstdiagnose (Jahre)			
Mittelwert	62,7 (SD 14,6)	63,9 (SD 14,0)	p = 0,743, T-Test
Median	64,0 [39; 84]	64,7 [15,1; 93,3]	
Tumorgröße (cm)			
Mittelwert	13,7 (SD 7,6)	5,6 (SD 4,4)	**p < 0,001, T-Test**
Median	12,5 [10,0; 20,0]	4,3 [0,2; 27,0]	
Mitoserate (pro 50 HPF)			
Mittelwert	4,2 (SD 5,2)	7,5 (SD 19,0)	p = 0,468, T-Test
Median	3,5 [0,0; 24,0]	2,0 [0,0; 180,0]	
Follow-up-Zeit (Monate)			
Mittelwert	55,3 (SD 64,2)	58,3 (SD 40,2)	p = 0,862, T-Test
Median	35,0 [5,0; 192,0]	54,8 [0,0, 199,9]	

3.6.2 Histomorphologie, Immunhistochemie und Genetik

3.6.2.1 Deskriptive Statistik

Histomorphologisch wiesen 9/28 Patienten (32,1%) mit omentalem EGIST einen spindelförmigen Zelltypus auf, während 19/28 (67,9%) den epitheloiden oder gemischten Zelltyp zeigten. Bei drei Patienten mit omentalem und einem Patienten mit mesenterialem EGIST fehlten Angaben zur Histomorphologie. Von den mesenterialen EGIST zeigten 6/18 (33,3%) den Spindelzelltyp und 12/18 (66,7%) wiesen den epitheloiden oder gemischten Typus auf.

Bei 23/29 Patienten (79,3%) mit omentalem EGIST konnte ein positiver c-Kit-Nachweis erbracht werden, bei 6/29 Patienten (32,1%) war er negativ. Bei mesenterialen EGIST zeigten 16/18 Tumoren (88,9) Positivität für c-Kit, 2 (11,1%) waren negativ.

Für CD34 waren 17/18 (94,4%) omentale und 5/6 (83,3%) mesenteriale EGIST positiv. Für Aktin, Desmin und Vimentin zeigte sich bei den omentalen EGIST Positivität in jeweils 4/11 (36,4%), 0/7 (0,0%) und 6/6 (100,0%) Tumoren und bei den mesenterialen EGIST in jeweils 1/2 (50,0%), 0/3 (0,0%) und 2/2 (100,0%) Tumoren. S-100 war bei 11/11 omentalen (100,0%) und 3/3 mesenterialen EGIST (100,0%) negativ.
Für NSE war in beiden Gruppen bei je einem Patienten Negativität gegeben, darüber hinaus lagen zu diesem Parameter keine Daten vor. DOG-1 war bei den omentalen EGIST in 6 von 6 Tumoren (100,0%) und bei den mesenterialen EGIST in 2 von 2 Tumoren (100,0%) positiv.

Mutationsanalysen lagen für 20 omentale und 15 mesenteriale EGIST vor. 8 (40,0%) omentale und 6 (40,0%) mesenteriale EGIST zeigten eine c-kit-Mutation, welche bei 7 (36,8%) omentalen und allen (35,7%) mesenterialen EGIST in Exon 11 lokalisiert war. Bei einem omentalen EGIST mit c-kit-Mutation fehlten Angaben zum Exon. Eine PDGFRα-Mutation lag bei 9 (45,0%) omentalen und 5 (33,3%) mesenterialen EGIST vor. Bei allen omentalen EGIST befand sich die Mutation in Exon 18, bei den mesenterialen EGIST fand sich für 3 Tumoren (21,4%) die Mutation in Exon 18 und für zwei Tumoren (14,3%) in Exon 12. Der Wildtyp lag bei 3 omentalen (15,0%) und 4 mesenterialen EGIST (26,7%) vor.

Von 537 Magen-GIST zu welchen Daten zur Histomorphologie vorlagen, zeigten 463 (86,2%) den Spindelzelltypus, während 74 von 537 (13,8%) den epitheloiden oder gemischten Zelltypus aufwiesen. Bei den Dünndarm-GIST lag der Spindelzelltyp bei 229 von 243 Patienten (94,2%) vor, bei 14 Patienten (5,8%) fand sich der epitheloide oder gemischte Zelltyp.

598/614 Magen-GIST (97,4%) waren positiv für c-Kit und 16/614 (2,6%) negativ. Ein positiver c-Kit-Nachweis konnte bei 260/266 (97,7%) Dünndarm-GIST erbracht werden, 6 Dünndarm-GIST (2,3%) waren c-Kit-negativ. Für CD34 waren 472/497 Magen-GIST (95,0%) und 162/211 Dünndarm-GIST (76,8%) positiv. Aktin, Desmin und Vimentin waren jeweils bei 112/348 (32,2%), 53/325 (16,3%) und 179/188 (95,2%) der Magen-GIST sowie bei 75/168 (44,6%), 12/137 (8,8%) und 85/85 (100,0%) der Dünndarm-GIST positiv. Für S-100 fand sich eine Positivität bei 48/364 (13,2%) Magen-GIST und 35/155

Dünndarm-GIST (22,6%). NSE war bei 12/25 (48,0%) Magen-GIST und 4 von 7 Dünndarm-GIST (57,1%) positiv. Es fanden sich 74/75 (98,7%) DOG-1 positive Magen-GIST und 29/30 DOG-1 positive Dünndarm-GIST (96,7%).

Mutationsanalysen lagen bei 175 Magen-GIST und 86 Dünndarm-GIST vor. Bei 124 Magen-GIST (70,9%) und 73 Dünndarm GIST (84,9%) war die Mutations im c-kit-Gen lokalisiert, davon fand sich bei 118 Magen- (67,4%) und 51 Dünndarm-GIST (59,3%) die Mutation in Exon 11, bei 3 Magen- (1,7%) und 18 Dünndarm-GIST (20,9%) in Exon 9, bei einem Magen- (0,6%) und 3 Dünndarm-GIST (3,5%) in Exon 13 und bei 2 Magen-GIST (1,1%) in Exon 17. Für einen Patienten mit Dünndarm-GIST fehlten Angaben zum Exon. 39 Magen-GIST (22,3%) und 3 Dünndarm-GIST (3,5%) zeigten eine Mutation im PDGFRα-Gen, davon fand sich bei 33 Magen- (18,9%) und 2 Dünndarm-GIST (2,3%) die Mutation in Exon 18, bei 3 Magen- (1,7%) und einem Dünndarm-GIST (1,2%) in Exon 12 und bei 3 Magen-GIST (1,7%) in Exon 14. Der Wildtyp fand sich bei 12 Magen-GIST (6,9%) und 10 Dünndarm-GIST (11,6%).

3.6.2.2 Chi-Quadrat-Test und Odds Ratio

Omentale EGIST zeigten signifikant häufiger den epitheloiden oder gemischten histomorphologischen Typus als Magen-GIST, bei welchen der Spindelzelltyp vorherrschte ($p<0,001$). Die Wahrscheinlichkeit für einen epitheloiden oder gemischten Tumor war bei den omentalen EGIST gegenüber Magen-GIST um etwa das 13-fache erhöht (OR=13,2 [5,8; 30,3]). Omentale EGIST waren signifikant häufiger c-Kit-negativ als Magen-GIST ($p<0,001$), wobei die Wahrscheinlichkeit für einen omentalen EGIST c-Kit-negativ zu sein um das nahezu zehnfache gegenüber Magen-GIST erhöht war (OR=9,8 [3,5; 27,2]).
Signifikant seltener als bei Magen-GIST traten bei omentalen EGIST c-kit-Mutationen auf ($p=0,005$), wohingegen sich eine PDGFRα-Mutation signifikant häufiger bei omentalen EGIST fand ($p=0,025$). Bei einem Patienten mit Magen-GIST fand sich gegenüber einem Patienten mit omentalem EGIST eine knapp vierfach erhöhte Wahrscheinlichkeit für eine c-kit-Mutation (OR=3,7 [1,4; 9,5]). Dagegen fand sich bei einem Patient mit omentalem EGIST eine ca. dreifach erhöhte Wahrscheinlichkeit für eine PDGFRα-Mutation (OR=2,9 [1,1; 7,4]). Hinsichtlich des Wildtyps ließen sich keine signifikanten Unterschiede feststellen, dasselbe gilt für die immunhistochemischischen Marker CD34, Aktin, Desmin, Vimentin, S100 und DOG-1 (p jeweils $>0,05$ im Chi-Quadrat-Test und im Test nach Fisher, s. Tabelle 16).

Tabelle 16: Absolute und prozentuale Häufigkeitsverteilung von Histologie, Immunhistochemie und Genetik bei omentalen EGIST im Vergleich mit Magen-GIST mit Chi-Quadrat-Test (χ^2-test). (E)GIST=(extra)-gastrointestinaler Stromatumor, EM=epitheloider/gemischter Zelltyp, SP=Spindelzelltyp, CD=cluster of differentiation, NSE=Neuronenspezifische Enolase, DOG-1=discovered on GIST-1, PDGFRα=platelet-derived-growth-factor alpha. Fett=signifikantes Testergebnis

Parameter		Omentum		Magen		Testergebnis
Histotypus		19	9	74	463	**p < 0,001, χ^2-test**
	EM/SP	67,9%	32,1%	13,8%	86,2%	
CD117		23	6	598	16	**p < 0,001, χ^2-test**
	positiv/negativ	79,3%	20,7%	97,4%	2,6%	
CD34		17	1	472	25	p = 0,920, χ^2-test
	positiv/negativ	94,4%	5,6%	95,0%	5,0%	
Aktin		4	7	112	236	p = 0,770, χ^2-test
	positiv/negativ	36,4%	63,6%	32,2%	67,8%	
Desmin		0	7	53	272	p = 0,244, χ^2-test
	positiv/negativ	0,0%	100,0%	16,3%	83,7%	
Vimentin		6	0	179	9	p = 0,583, χ^2-test
	positiv/negativ	100,0%	0,0%	95,2%	4,8%	
S-100		0	11	48	316	p = 0,197, χ^2-test
	positiv/negativ	0,0%	100,0%	13,2%	86,8%	
NSE		0	1	12	13	p = 0,345, χ^2-test
	positiv/negativ	0,0%	100,0%	48,0%	52,0%	
DOG-1		6	0	74	1	p = 0,776, χ^2-test
	positiv/negativ	100,0%	0,0%	98,7%	1,3%	
Mutation		8	12	124	51	**p = 0,005, χ^2-test**
	c-kit/Andere	40,0%	60,0%	70,9%	29,1%	
Mutation		9	11	39	136	**p = 0,025, χ^2-test**
	PDGFRα/Andere	45,0%	55,0%	22,3%	77,7%	
Mutation		3	17	12	163	p = 0,195, χ^2-test
	Wildtyp/Andere	15,0%	85,0%	6,9%	93,1%	

Mesenteriale EGIST wiesen gegenüber Dünndarm-GIST signifikant häufiger den epitheloiden oder gemischen Zelltypus auf (p<0,001). Die Wahrscheinlichkeit für einen mesenterialen EGIST, den epitheloiden oder gemischen Zelltypus zu zeigen, war gegenüber Dünndarm-GIST um das knapp 33-fache erhöht (OR=32,7 [10,7; 100,1]). In mesenterialen EGIST fand sich gegenüber Dünndarm-GIST im Chi-Quadrat-Test signifikant häufiger keine Expression von c-Kit (p=0,028, OR=5,4 [1,0; 29,0]). Im exakten Test nach Fisher, welcher wegen niedriger Patientenzahlen angewendet wurde, fand sich zwar numerisch kein signifikantes Testergebnis, jedoch mit einem p-Wert von 0,085 ein Trend in die Richtung eines solchen.

Außerdem konnte gezeigt werden, dass c-kit-Mutationen seltener (p<0,001 im Chi-Quadrat-Test, p=0,001 im Test nach Fisher) und PDGFRα-Mutationen häufiger bei mesenterialen EGIST auftraten als bei Dünndarm-GIST (p<0,001 im Chi-Quadrat-Test, p=0,002 im Test nach Fisher). Demnach war für einen Patienten mit Dünndarm-GIST

gegenüber einem Patienten mit mesenterialem EGIST die Wahrscheinlichkeit für einen Tumor mit c-kit-Mutation um das ca. 8-fache erhöht (OR=8,4 [2,6; 27,7]). Bei einem mesenterialen EGIST dagegen war die Wahrscheinlichkeit, dass dabei eine PDGFRα-Mutation vorlag gegenüber Dünndarm-GIST um das ca. 14-fache erhöht (OR=13,9 [2,9; 66,7]).

Bezüglich eines häufigeren Auftreten des Wildtyps fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen mesenterialen EGIST und Dünndarm-GIST. Des Weiteren fanden sich keine signifikanten Unterschiede für die immunhistochemischen Parameter CD34, Aktin, Desmin, Vimentin, S-100, NSE und DOG-1 (p jeweils >0,05 im Chi-Quadrat-Test und im Test nach Fisher, s. Tabelle 17).

Tabelle 17: Absolute und prozentuale Häufigkeitsverteilung von Histologie, Immunhistochemie und Genetik bei mesenterialen EGIST im Vergleich mit Dünndarm-GIST mit Chi-Quadrat-Test (χ^2-test). (E)GIST=(extra)gastrointestinaler Stromatumor, EM=epitheloider/gemischter Zelltyp, SP=Spindelzelltyp, CD=cluster of differentiation, NSE=Neuronenspezifische Enolase, DOG-1=discovered on GIST-1, PDGFRα=platelet-derived-growth-factor alpha. Fett=signifikantes Testergebnis. *Im Test nach Fisher p=0,085 – nicht signifikant!

Parameter		**Mesenterium**		**Dünndarm**		**Testergebnis**
Histotypus		12	6	14	229	**p < 0,001, χ^2-test**
	EM/SP	66,7%	33,3%	5,8%	94,2%	
CD117		16	2	260	6	**p = 0,028, χ^2-test***
	positiv/negativ	88,9%	11,1%	97,7%	2,3%	
CD34		5	1	162	49	p = 0,707, χ^2-test
	positiv/negativ	83,3%	16,7%	76,8%	23,2%	
Aktin		1	1	75	93	p = 0,880, χ^2-test
	positiv/negativ	50,0%	50,0%	44,6%	55,4%	
Desmin		0	3	12	125	p = 0,592, χ^2-test
	positiv/negativ	0,0%	100,0%	8,8%	91,2%	
Vimentin		2	0	85	0	nicht durchgeführt
	positiv/negativ	100,0%	0,0%	100,0%	0,0%	
S-100		0	3	35	120	p = 0,351, χ^2-test
	positiv/negativ	0,0%	100,0%	22,6%	77,4%	
NSE		0	1	4	3	p = 0,285, χ^2-test
	positiv/negativ	0,0%	100,0%	57,1%	42,9%	
DOG-1		2	0	29	1	p = 0,793, χ^2-test
	positiv/negativ	100,0%	0,0%	96,7%	3,3%	
Mutation		6	9	73	13	**p < 0,001, χ^2-test**
	c-kit/Andere	40,0%	60,0%	84,9%	15,1%	
Mutation		5	10	3	83	**p < 0,001, χ^2-test**
	PDGFRα/Andere	33,3%	66,7%	3,5%	89,2%	
Mutation		4	11	10	76	p = 0,120, χ^2-test
	Wildtyp/Andere	26,7%	73,3%	11,6%	88,4%	

3.6.3 Risikoklassifikation

3.6.3.1 Deskriptive Statistik

Für die Risikoklassifikation nach Fletcher et al. (2002) lagen von 26 omentalen und 18 mesenterialen EGIST Daten vor. 20 omentale (76,9%) und 10 mesenteriale EGIST (55,6%) entfielen jeweils auf die High-Risk-Gruppe, 4 omentale (15,4%) und 5 mesenteriale EGIST (27,8%) wurden der Intermediate-Risk-Gruppe zugeordnet. In der Low-Risk-Gruppe fanden sich ein omentaler (3,8%) und 3 mesenteriale EGIST (16,7%), in der Very-Low-Risk-Gruppe ein omentaler (3,8%), jedoch kein mesenterialer EGIST.

Für die Risikoklassifikationen nach Hornick et al. (2007), Joensuu (2008) und Huang et al. (2007) standen jeweils 22 omentale und 18 mesenteriale EGIST zur Verfügung. Nach Hornick et al. fanden sich im Omentum 16 High-Risk-EGIST (72,7%), 4 (18,2%) entfielen auf die Kategorie Intermediate-Risk und je einer (4,5%) auf die Low-Risk- bzw. Very-Low-Risk-Gruppe. Für die mesenterialen EGIST ergab sich die selbe Verteilung wie bei der Klassifikation nach Fletcher et al.

Nach Joensuu wurden 20 omentale (90,9%) und 15 mesenteriale EGIST (83,3%) der Kategorie High-Risk zugeordnet. In beiden Gruppen erfüllte kein Patient die Kriterien für einen EGIST der Kategorie Intermediate-Risk. Je ein omentaler EGIST (je 4,5%) entfiel auf die Kategorien Low-Risk- bzw. Very-Low-Risk, 3 mesenteriale EGIST (16,7%) fanden sich in der Low-Risk-Gruppe.

Allein 4 omentale (18,2%) und 1 mesenterialer EGIST (5,6%) konnten durch die Klassifikation nach Huang et al. der High-Risk-Gruppe zugeordnet werden. Dagegen erfüllten 12 omentale (54,5%) und 9 mesenteriale EGIST (50,0%) die Kriterien für einen Intermediate-Risk-EGIST. 4 omentale (18,2%) und 5 mesenteriale EGIST (27,8%) fanden sich in der Low-Risk-Gruppe und zwei omentale (9,1%,) und drei mesenteriale EGIST (16,7%) in der Very-Low-Risk-Gruppe.

In den Vergleichskollektiven der Magen- bzw. Dünndarm-GIST standen für die Klassifikation nach Fletcher et al. Daten von 512 Magen-GIST und 229 Dünndarm-GIST zur Verfügung. Davon entfielen 115 Magen- (22,5%) und 64 Dünndarm-GIST (27,4%) auf die Kategorie High-Risk, 126 Magen- (24,6%) und 48 Dünndarm-GIST (20,5%) auf die Kategorie Intermediate-Risk, 165 Magen-GIST (32,2%) und 75 Dünndarm-GIST (32,1%) wurden der Kategorie Low-Risk und 106 Magen- (20,7%) und 47 Dünndarm-GIST

(20,1%) der Kategorie Very-Low-Risk zugeordnet.

Für die Risikoklassifikation nach Mietinnen et al. (2006) standen Daten von 393 Magen-GIST und 179 Dünndarm-GIST zur Verfügung. Es fanden sich 70 Magen- (17,8%) und 66 Dünndarm-GIST (36,9%) in der High-Risk-Gruppe, 67 Magen- (17,0%) und 38 Dünndarm-GIST (21.2%) gehörten zur Kategorie Intermediate-Risk, 92 Magen- (23,4%) und 75 Dünndarm-GIST (41,9%) zur Kategorie Low-Risk und 164 Magen-GIST (41,7%), jedoch kein Dünndarm-GIST zur Kategorie Very-Low-Risk.

Für die Klassifikationen nach Hornick et al., Joensuu und Huang et al. standen 505 Magen- und 226 Dünndarm-GIST zur Verfügung. Nach Hornick et al. erfüllten 70 Magen-GIST (13,9%) und 65 Dünndarm-GIST (28,8%) die Kriterien der High-Risk-Gruppe, 67 Magen- (13,3%) und 39 Dünndarm-GIST (17,3%) wurden der Kategorie Intermediate-Risk zugeordnet. Die Tumoren von 93 Patienten mit Magen- (18,4%) und 75 Patienten mit Dünndarm-GIST (33,2%) gehörten zur Kategorie Low-Risk, bei 275 (Magen, 54,5%) und 47 Patienten (Dünndarm, 20,8%) fand sich die Kategorie Very-Low-Risk.

Nach Joensuu hingegen wurden 142 Magen- (28,1%) und 103 Dünndarm-GIST (45,6%) der High-Risk-Kategorie zugeordnet, 92 Magen- (18,2%) und lediglich 1 Dünndarm-GIST (0,4%) fanden sich in der Gruppe der Intermediate-Risk-Tumoren. 165 Magen-GIST (32,7%) fanden sich in der Low-Risk-Gruppe und 106 Magen-GIST (21,0%) in der Very-Low-Risk-Gruppe, bei den Dünndarm-GIST entsprach die Verteilung derjenigen der Klassifikation nach Hornick et al.

Nach Huang et al. wurden 70 Magen- (13,9%) und 28 Dünndarm-GIST (12,4%) der High-Risk-Gruppe zugeordnet, 72 Magen- (14,3%) und 28 Dünndarm-GIST (12,4%) waren Intermediate-Risk-Tumoren, 92 Magen- (18,2%) und 48 Dünndarm-GIST (21,2%) gehörten zur Low-Risk-Gruppe. Mit 271 Magen- (53,7%) und 122 Dünndarm-GIST (54,0%) entfiel mehr als 50 % beider Kollektive auf die Very-Low-Risk-Kategorie.

3.6.3.2 Chi-Quadrat-Test und Odds Ratio

Omentale EGIST wurden gegenüber Magen-GIST signifikant häufiger der High-Risk-Kategorie in den Risikoklassifikationen nach Fletcher et al., Hornick et al. und Joensuu eingeordnet (p jeweils <0,001 im Chi-Quadrat Test und im Test nach Fisher). Ein omentaler EGIST zeigte eine 11-fach erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines High-Risk-Tumors nach Fletcher et al. (OR=11,5 [4,5; 29,4]), nach Hornick et al. war diese Wahrscheinlichkeit 16-fach erhöht (OR=16,7 [6,3; 43,5]) und nach Joensuu um das 25-fache (OR=25,6 [5,9; 111,1]). Einzig für die Klassifikation nach Huang et al. ergaben

sich zwischen omentalen EGIST und Magen-GIST keine signifikanten Unterschiede (p>0,05, s. Tabelle 18).

Tabelle 18: Absolute und prozentuale Häufigkeitsverteilung der Risikoklassen bei omentalen EGIST im Vergleich mit Magen-GIST mit Chi-Quadrat-Test (χ^2-test). Zur besseren statistischen Auswertbarkeit wurde für die Tabelle eine vereinfachte Aufschlüsselung in eine High-Risk- und eine Non-High-Risk-Klasse vorgenommen. (E)GIST=(extra)gastrointestinaler Stromatumor, Fett=signifikantes Testergebnis

Parameter	Omentum		Magen		Testergebnis
Fletcher et al. [41]	20	6	115	397	**p < 0,001, χ^2-test**
High/Non-High	76,9%	23,1%	22,5%	77,5%	
Hornick et al. [61]	16	6	70	435	**p < 0,001, χ^2-test**
High/Non-High	72,4%	27,6%	13,9%	86,1%	
Joensuu [65]	20	2	142	363	**p < 0,001, χ^2-test**
High/Non-High	90,9%	9,1%	28,1%	71,9%	
Huang et al. [63]	4	18	70	435	p = 0,568, χ^2-test
High/Non-High	18,2%	81,8%	13,9%	86,1%	

Mesenteriale EGIST wurden nach Fletcher et al. signifikant häufiger der Kategorie High-Risk zugeordnet als Dünndarm-GIST (p=0,011). Die Wahrscheinlichkeit für einen High-Risk-Tumor war für mesenteriale EGIST um das Dreifache gegenüber Dünndarm-GIST erhöht (OR=3,3 [1,3; 8,8]). Auch in den Klassifikationen nach Hornick et al. und Joensuu fanden sich mesenteriale EGIST signifikant häufiger in der High-Risk-Gruppe (Hornick et al.: p=0,018; Joensuu: p=0,002 im Chi-Quadrat-Test und im Test nach Fisher). Nach Hornick et al. war für einen mesenterialen EGIST die Wahrscheinlichkeit für einen High-Risk-Tumor gegenüber Dünndarm-GIST um das Dreifache erhöht (OR=3,1 [1,2; 8,2]), nach Joensuu um das sechsfache (OR=6,0 [1,7; 21,3]).

Keine signifikanten Unterschiede fanden sich dagegen in der Klassifikation nach Huang et al. (s. Tabelle 19)

Tabelle 19: Absolute und prozentuale Häufigkeitsverteilung der Risikoklassen bei mesenterialen EGIST im Vergleich mit Dünndarm-GIST mit Chi-Quadrat-Test (χ^2-test). Zur besseren statistischen Auswertbarkeit wurde für die Tabelle eine vereinfachte Aufschlüsselung in eine High-Risk- und eine Non-High-Risk-Klasse vorgenommen.
(E)GIST=(extra)gastrointestinaler Stromatumor, Fett=signifikantes Testergebnis

Parameter	Mesenterium		Dünndarm		Testergebnis
Fletcher et al. [41]	10	8	64	170	**p = 0,011, χ^2-test**
High/Non-High	55,6%	44,4%	27,4%	72,6%	
Hornick et al. [61]	10	8	65	161	**p = 0,018, χ^2-test**
High/Non-High	55,6%	44,4%	28,8%	71,2%	
Joensuu [65]	15	3	103	123	**p = 0,002, χ^2-test**
High/Non-High	83,3%	16,7%	45,6%	54,4%	
Huang et al. [63]	1	17	28	198	p = 0,389, χ^2-test
High/Non-High	5,6%	94,4%	12,4%	87,6%	

3.6.4 Therapie und Outcome

3.6.4.1 Deskriptive Statistik

Für 17 omentale und 9 mesenteriale EGIST standen Daten zur operativen Therapie zur Verfügung. Bei 16 omentalen EGIST (94,1%) erfolgte eine R0-Resektion, allein bei einem Patienten (5,9%) war die vollständige Resektion nicht möglich. Bei allen 9 Patienten mit mesenterialem EGIST gelang eine R0-Resektion (100,0%).

Es fanden sich bei 27 omentalen und 19 mesenterialen EGIST Daten zur medikamentösen Therapie mit TKI. Eine adjuvante Therapie wurde 5 Patienten mit omentalem (18,5%) und 2 Patienten mit mesenterialem EGIST (10,5%) verabreicht. In einem Fall (3,7%) erhielt ein Patient mit omentalem EGIST eine neoadjuvante TKI-Therapie. 21 Patienten mit omentalen EGIST (77,8%) und 17 Patienten mit mesenterialen EGIST (89,5%) erhielten keine TKI-Therapie.

Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug bei den omentalen EGIST 41,3 Monate (SD ±33,0), der Median lag bei 26,9 Monaten [1,9; 107,0]. Bei den Patienten mit mesenterialen EGIST betrug die Nachbeobachtungszeit im Mittel 55,3 Monate (SD ±64,2) und median 35, 0 Monate [5,0; 192,0].
Sowohl im Subkollektiv der omentalen als auch in dem der mesenterialen EGIST war kein Tumor zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits metastasiert. Allgemein traten Rezidive und Metastasen bei 3/31 omentalen (9,7%) und 1/19 mesenterialen EGIST (5,3%) auf. Bei 6 von 31 Patienten (19,4%) mit omentalem EGIST kam es innerhalb der Nachbeobachtungszeit zum Exitus letalis, welcher in allen Fällen durch den EGIST bedingt war. In der Gruppe der mesenterialen EGIST verstarben 9 von 19 Patienten (47,4%), davon 6 (31,6%) infolge der GIST-Erkrankung.
Keiner der 6 tumorbedingt verstorbenen Patienten mit omentalem EGIST überlebte das fünfte Jahr nach Diagnosestellung, 4 dieser Patienten verstarben bereits im ersten Jahr. Bei den mesenterialen EGIST trat der Exitus letalis bei allen 6 Patienten ebenfalls innerhalb der ersten fünf Jahre nach Diagnosestellung ein, 4 davon verstarben innerhalb der ersten 3 Jahre und einer bereits im ersten Jahr.

In den Vergleichskollektiven wurden Resektionen bei 558 Magen- und 245 Dünndarm-

GIST durchgeführt. Die R0-Resektion gelang bei 533/558 Magen- (95,5%) und 220/245 Dünndarm-GIST (89,8%). Bei 25 gastralen (4,5%) und 25 Dünndarm-Tumoren (10,2%) konnte nur eine unvollständige Resektion (R1/2) erreicht werden.

63 von 541 Patienten mit Magen-GIST (11,6%) und 41 von 217 Patienten mit Dünndarm-GIST (18,9%) wurden mit TKI behandelt. (24/541 Magen- (4,4%) und 19/217 Dünndarm-GIST (8,8%) erhielten eine adjuvante medikamentöse Therapie, 18/541 Patienten mit gastralem (3,3%) und 2/217 mit enteralem GIST (0,9%) wurden neoadjuvant mit TKI behandelt. Nach Rezidiv oder Metastase erhielten 20/541 Magen- (3,7%) und 18/217 Dünndarm-Patienten (8,3%) eine TKI-Therapie und 1/541 Magen- (0,2%) und 2/217 Dünndarm-GIST (0,9%) wurden einer alleinigen TKI-Therapie zugeführt. 478/541 Magen-GIST (88,4%) und 176/217 Dünndarm-GIST (81,1%) erhielten keine TKI-Therapie.

Im Subkollektiv der Magen-GIST betrug die mittlere Nachbeobachtungszeit 59,2 Monate (SD ±46,4) bei einem Median von 49,1 Monaten [0,0; 271,4]. Für die Dünndarm-GIST wurde eine mittlere Nachbeobachtungszeit von 58,3 Monaten ermittelt (SD ±40,2), der Median betrug 54,8 Monate [0,0; 199,9].
Von 684 Magen-GIST waren 44 (6,4%) bei Erstdiagnose bereits metastasiert, während bei den Dünndarm-GIST in 36 von 292 Fällen (12,3%) bei Diagnosestellung eine Metastasierung festgestellt wurde. Im Verlauf kam es bei 91/684 Magen- (13,3%) und 67/292 Dünndarm-GIST (22,9%) zu Rezidiven und Metastasen. 148/684 Patienten mit Magen- (21,6%) und 78/292 Patienten mit Dünndarm-GIST (26,7%) verstarben innerhalb der Nachbeobachtungszeit; in 41/659 Fällen bei Magen-GIST (6,2%) und in 34/284 Fällen (12,0%) bei Dünndarm-GIST konnte der Exitus letalis auf den Tumor zurückgeführt werden. 36/240 (15,0%) Patienten mit gastralen GIST verstarben innerhalb der ersten fünf Jahre nach Diagnosestellung und 28/474 (5,9%) überlebten das erste Jahr nicht. Bei den enteralen GIST trat der Exitus letalis bei 27/119 (22,7%) Patienten innerhalb des fünften Jahres ein, 17/192 (8,9%) Patienten verstarben innerhalb des ersten Jahres nach Erstdiagnose.

3.6.4.2 Chi-Quadrat-Test, Odds Ratio und T-Test

Omentale EGIST waren gegenüber Magen-GIST mit einer höheren Wahrscheinlichkeit vergesellschaftet, an der GIST-Erkrankung zu versterben (p=0,005, OR=3,6 [1,4; 9,4], Chi-

Quadrat-Test), für den Overall-Exitus letalis findet sich kein Unterschied. Für das GIST-bedingte Versterben innerhalb eines (p=0,017, Chi-Quadrat-TestChi-Quadrat-Test, p=0,039, Test nach Fisher), drei (p=0,003, Chi-Quadrat-Test, p=0,012, Test nach Fisher), fünf (p=0,001, Chi-Quadrat-Test) und zehn Jahren (p=0,013, Chi-Quadrat-Test, p=0,026, Test nach Fisher) ergab sich jedoch, dass Patienten mit omentalen EGIST signifikant häufiger innerhalb der jeweiligen Zeitspanne verstarben als jene mit Magen-GIST. Das Risiko für einen Patienten mit omentalem EGIST innerhalb eines Jahres an seinem Tumor zu versterben war dabei gegenüber Magen-GIST um das ca. vierfache erhöht (OR=3,8 [1,2; 11,9]) und innerhalb von 3 bzw. 5 Jahren um das ca. fünffache (OR=4,9 [1,6; 15,2] bzw. OR= 5,7 [1,7; 18,5]).

Zwischen omentalen und gastralen GIST ergaben sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der operativen und TKI-Therapie, bestehender Metastasen bei Diagnosestellung sowie das Auftreten von Rezidiven und Metastasen im Verlauf (jeweils p>0,05, Chi-Quadrat-Test und Test nach Fisher). Die mittlere Nachbeobachtungszeit der omentalen EGIST lag zwar deutlich unter jener der Magen-GIST, es ergab sich jedoch kein signifikanter Unterschied (p=0,056, T-Test)

Patienten mit mesenterialen EGIST zeigten gegenüber Dünndarm-GIST ein ca. dreifach erhöhtes Risiko an ihrem Tumor zu versterben (OR=3,4 [1,2; 9,5], p=0,015, Chi-Quadrat-Test) Hinsichtlich des Exitus letalis aus jedem Grund ergab sich kein signifikanter Unterschied (p=0,052, Chi-Quadrat-Test). Innerhalb von 5 Jahren verstarben Patienten mit mesenterialen EGIST signifikant häufiger an ihrem Tumor als Patienten mit Dünndarm-GIST (p=0,009, Chi-Quadrat-Test bzw. p=0,018, Test nach Fisher). Das Risiko eines Patienten mit mesenterialem EGIST innerhalb von 5 Jahren zu versterben war gegenüber Patienten mit Dünndarm-GIST um das 5-fache erhöht (OR=5,1 [1,3; 19,6]).
Keine signifikanten Unterschiede zwischen mesenterialen EGIST und Dünndarm-GIST ergaben sich hinsichtlich der operativen und TKI-Therapie, des Metastasenstatus bei Diagnosestellung, sowie des Auftretens von Rezidiven und Metastasen im Verlauf (p=0,071, Chi-Quadrat-Test bzw. p=0,086, Test nach Fisher). Auch bezüglich der mittleren Nachbeobachtungszeit ergab sich kein signifikanter Unterschied (p=0,862, T-Test)

3.6.4.3 Überlebenszeitanalyse nach Kaplan und Meier

Das disease-specific survival lag für omentale EGIST bei 88,0% nach einem Jahr, 77,0% nach 3 Jahren und 68,0% nach 5 Jahren. Damit lag die Lebenserwartung für Patienten mit omentalem EGIST signifikant unter der für Patienten mit Magen-GIST, für welche das DSS nach einem Jahr 98,0%, nach drei Jahren 95,0% und nach fünf Jahren 93,0% betrug. Im Log-Rank- sowie im Breslow-Test zeigte sich Signifikanz ($p<0,001$), was in der multivariaten Analyse bestätigt werden konnte. Das mittlere DSS lag bei den omentalen EGIST bei 80,0 Monaten (SD ±9,4) und bei den Magen-GIST bei 237,8 Monaten (SD ±8,7), der Median wurde in beiden Gruppen nicht erreicht.

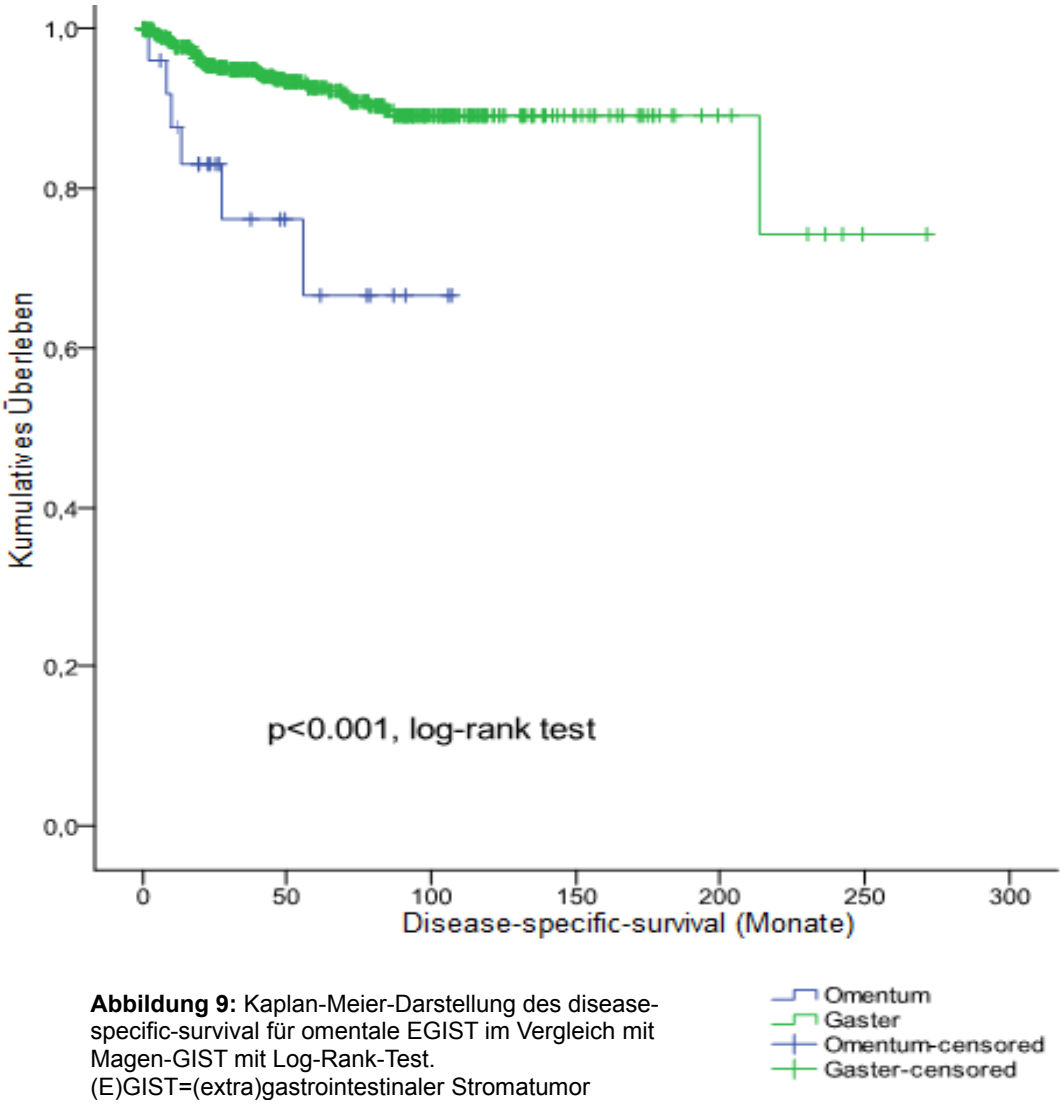

Abbildung 9: Kaplan-Meier-Darstellung des disease-specific-survival für omentale EGIST im Vergleich mit Magen-GIST mit Log-Rank-Test.
(E)GIST=(extra)gastrointestinaler Stromatumor

Das overall-survival betrug für omentale EGIST 88,0%, 77,0% und 68,0% nach jeweils einem, drei und fünf Jahren. Demgegenüber betrug das overall-survival bei den Magen-GIST 93,0%, 85,0% und 77,0%. Hier ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen dem Überleben von Patienten mit omentalen EGIST und Patienten mit Magen-GIST. Das OS lag für omentale EGIST wie das DSS im Mittel bei 80,0 Monaten (SD ±9,4) ohne dass der Median erreicht wurde. Bei Patienten mit Magen-GIST betrug das mittlere OS 172,6 Monate (SD ±8,5) und das mediane OS 213,9 Monate (KI [113,9; 313,9]).

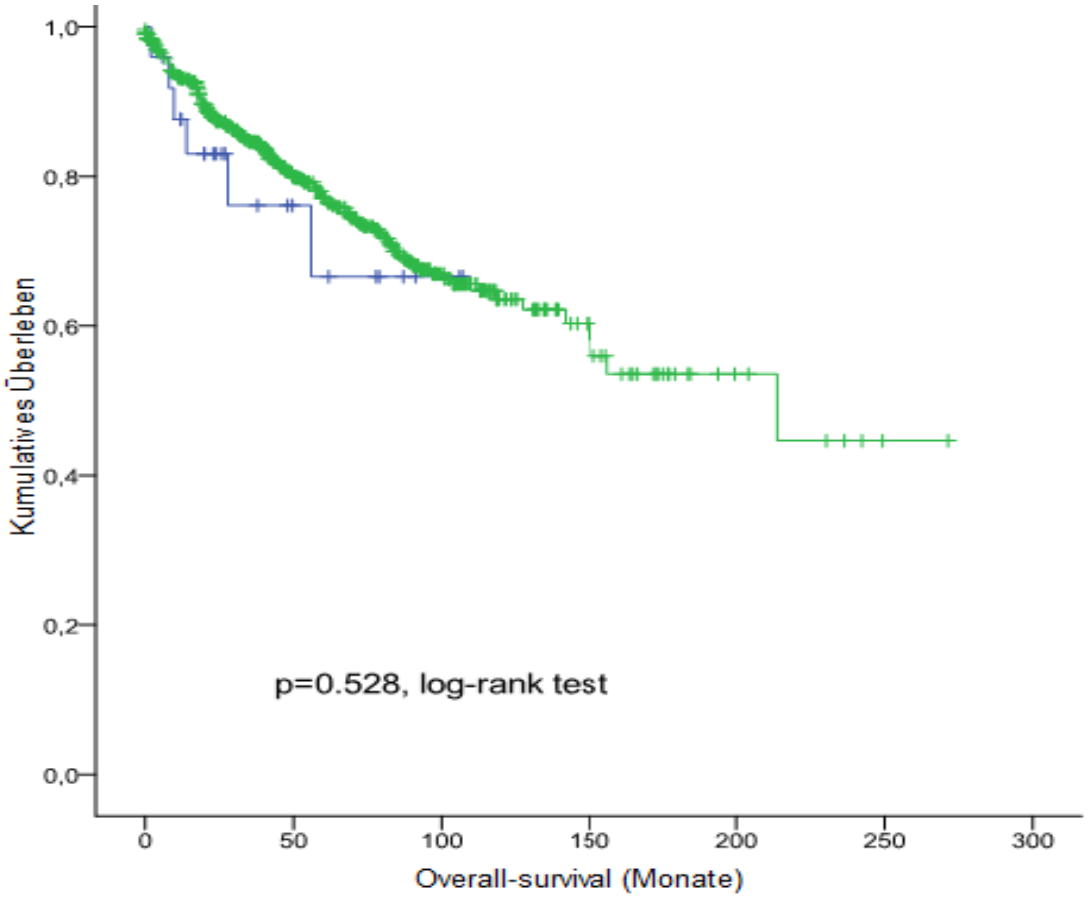

Abbildung 10: Kaplan-Meier-Darstellung des overall-survival für omentale EGIST im Vergleich mit Magen-GIST im Log-Rank-Test. (E)GIST=(extra)gastrointestinaler Stromatumor

Auch bezüglich des disease-free-survival konnten keine signifikanten Unterschiede gefunden werden. Das 1-, 3- und 5-Jahres-DFS betrug für omentale EGIST 91,0%, 84,0% und 84,0% und für Magen-GIST 91,0%, 88,0% und 86,0% (s. Tabelle 20 und Abbildungen 9-11). Das mediane DFS wurde in beiden Gruppen nicht erreicht, der Mittelwert lag bei den omentalen EGIST bei 92,2 Monaten (SD ±8,0) und bei den Magen-GIST bei 219,3 Monaten (SD ±7,0).

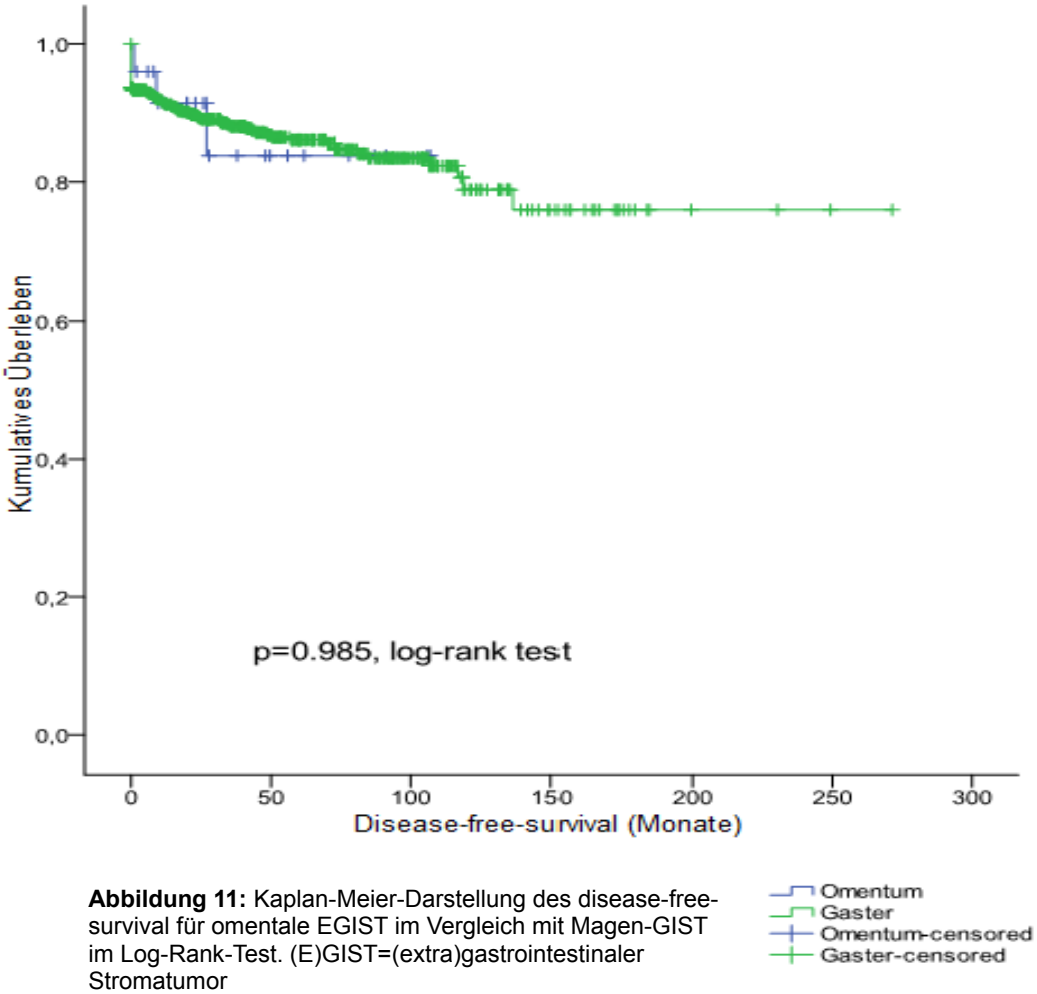

Abbildung 11: Kaplan-Meier-Darstellung des disease-free-survival für omentale EGIST im Vergleich mit Magen-GIST im Log-Rank-Test. (E)GIST=(extra)gastrointestinaler Stromatumor

Tabelle 20: Überlebenszeitanalyse von omentalen EGIST im Vergleich zu Magen-GIST, aufgeschlüsselt nach disease-specific-survival (DSS), overall-survival (OS) und disease-free-survival (DFS) mit Mittelwert und Standardabweichung (SD), Median und Konfidenzintervall (KI) sowie univariater und multivariater Analyse (korrigiert für Alter und Geschlecht) mit Hazard Ratio (HR) und Konfidenzintervall. (E)GIST=(extra)gastrointestinaler Stromatumor, Fett=signifikantes Testergebnis

	Omentum	**Magen**	**Univariat Log-Rank**	**Multivariat Cox model**
Disease-Specific-Survival				
1-Jahres-DSS	88,0%	98,0%		
3-Jahres-DSS	77,0%	95,0%	**p < 0,001**	**p<0,001, HR=5,7(2,4;13,5)**
5-Jahres-DSS	68,0%	93,0%		
Mittelwert	80,0 (SD 9,4)	237,8 (SD 8,7)		
Median	nicht erreicht	nicht erreicht		
Overall-Survival				
1-Jahres-OS	88,0%	93,0%		
3-Jahres-OS	77,0%	85,0%	p = 0,528	nicht signifikant
5-Jahres-OS	68,0%	77,0%		
Mittelwert	80,0 (SD 9,4)	172,6 (SD 8,5)		
Median	nicht erreicht	213,9 (KI [113,9; 313,9])		
Disease-Free-Survival				
1-Jahres-DFS	91,0%	91,0%		
3-Jahres-DFS	84,0%	88,0%	p = 0,985	nicht signifikant
5-Jahres-DFS	84,0%	86,0%		
Mittelwert	92,2 (SD 8,0)	219,3 (SD 7,0)		
Median	nicht erreicht	nicht erreicht		

Für die mesenterialen EGIST ergab sich ein 1-, 3- und 5-Jahres DSS von 93,0%, 66,0% und 44,0%. Dies unterschied sich signifikant (Log-Rank: p=0,003, Breslow: p<0,001) vom DSS der Dünndarm-GIST, welches bei 97,0%, 92,0% und 87,0% lag. Auch in der multivariaten Analyse fand sich der signifikante Unterschied. Das mittlere DSS lag für mesenteriale EGIST bei 100,7 Monaten (SD ±25,4) und das mediane DSS bei 49,0 Monaten (KI [29,1; 68,9]). Bei den Dünndarm-GIST betrug der Mittelwert des DSS 140,6 Monate (SD ±5,8) und der Median 155,0 Monate (KI [78,3; 231,7])

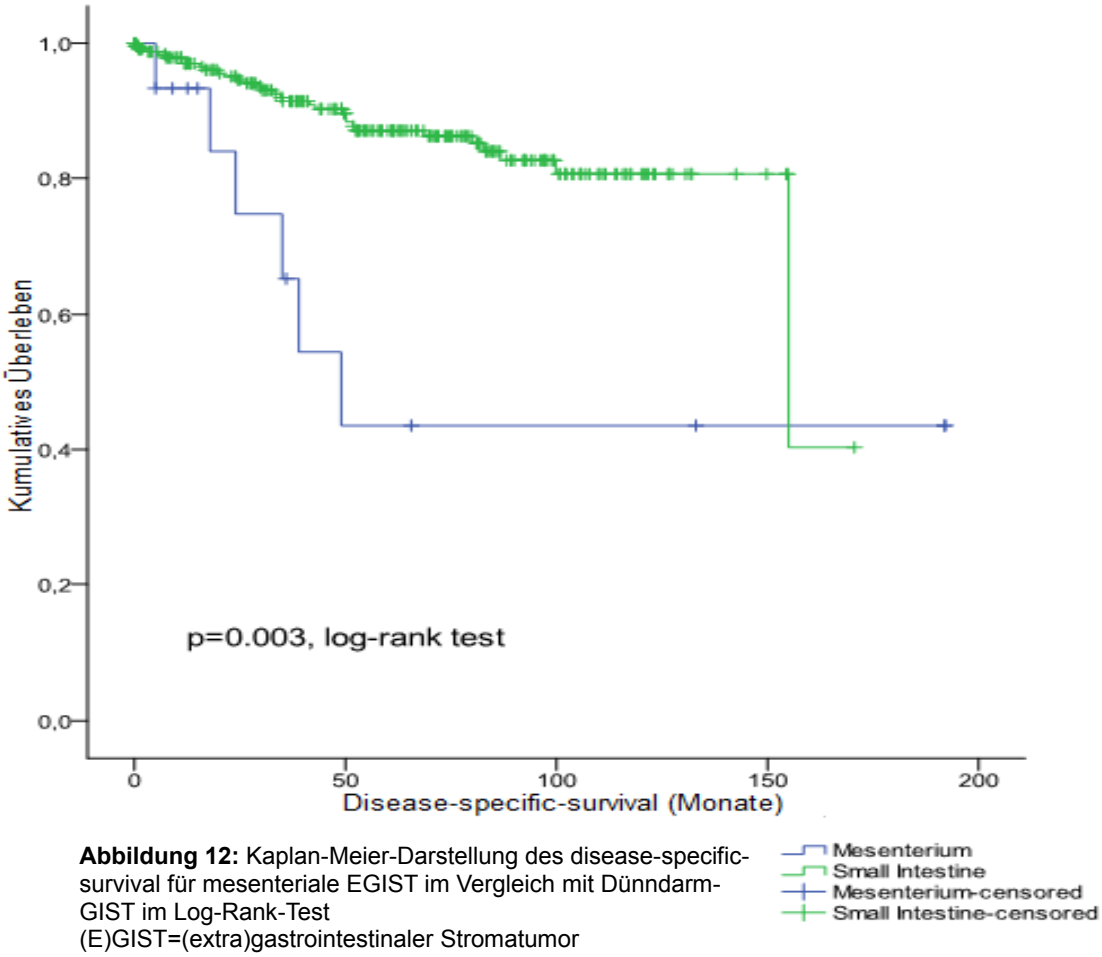

Abbildung 12: Kaplan-Meier-Darstellung des disease-specific-survival für mesenteriale EGIST im Vergleich mit Dünndarm-GIST im Log-Rank-Test
(E)GIST=(extra)gastrointestinaler Stromatumor

Hinsichtlich des overall-survival ergab sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied im Log-Rank-Test (p=0,023) und im Breslow-Test (p=0,002). Dies bestätigte sich in der multivariaten Analyse. Das overall-survival nach 1, 3 und 5 Jahren betrug für mesenteriale EGIST 86,0%, 55,0% und 37,0% und für Dünndarm-GIST 92,0%, 83,0% und 76,0%. Bei den mesenterialen EGIST fand sich ein mittleres OS von 75,3 (SD ±21,5) Monaten und ein medianes OS von 39,0 Monaten (KI [18,0; 60,0]). Demgegenüber betrug das OS im Mittel bei den Dünndarm-GIST 122,0 Monate (SD ±8,3) und median 149,8 Monate (KI [92,5; 207,1])

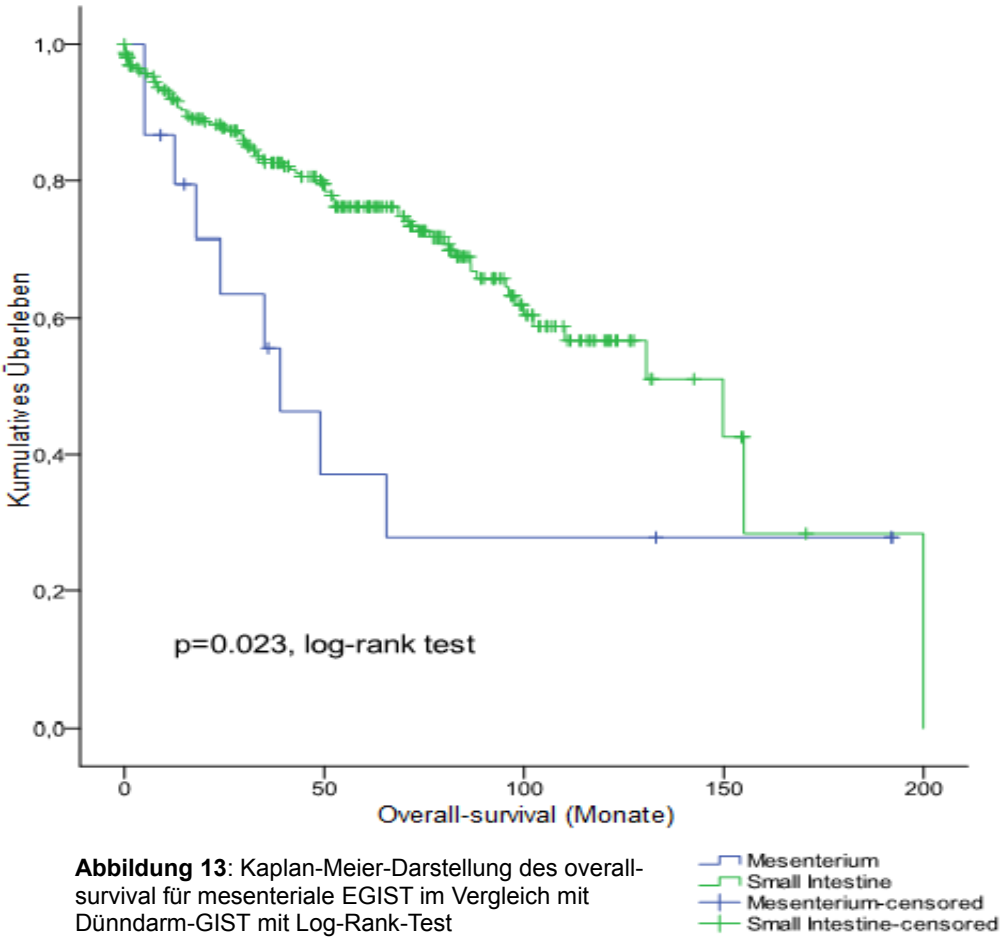

Abbildung 13: Kaplan-Meier-Darstellung des overall-survival für mesenteriale EGIST im Vergleich mit Dünndarm-GIST mit Log-Rank-Test
(E)GIST=(extra)gastrointestinaler Stromatumor

Tabelle 21: Überlebenszeitanalyse von mesenterialen EGIST im Vergleich zu Dünndarm-GIST, aufgeschlüsselt nach disease-specific-survival (DSS), overall-survival (OS) und disease-free-survival (DFS) mit Mittelwert und Standardabweichung (SD), Median und Konfidenzintervall (KI) sowie univariater und multivariater Analyse (korrigiert für Alter und Geschlecht) mit Hazard Ratio (HR) und Konfidenzintervall. (E)GIST=(extra)-gastrointestinaler Stromatumor. Fett=signifikantes Testergebnis

	Mesenterium	**Dünndarm**	**Univariat Log-Rank**	**Multivariat Cox model**
Disease-Specific-Survival				
1-Jahres-DSS	93,0%	97,0%		
3-Jahres-DSS	66,0%	92,0%	**p=0,003**	**p=0,002, HR=4,2 (1,7;10.2)**
5-Jahres-DSS	44,0%	87,0%		
Mittelwert	100,7 (SD 25,4)	140,6 (SD 5,8)		
Median	49,0 (KI [29,1; 68,9])	155,0 (KI [78,3; 231,7])		
Overall-Survival				
1-Jahres-OS	86,0%	92,0%		
3-Jahres-OS	55,0%	83,0%	**p=0,023**	**p=0,010, HR=2,5 (1,3;5,1)**
5-Jahres-OS	37,0%	76,0%		
Mittelwert	75,3 (SD 21,5)	122,0 (SD 8,3)		
Median	39,0 (KI [18,0; 60,0])	149,8 (KI [92,5; 207,1])		
Disease-Free-Survival				
1-Jahres-DFS	93,0%	83,0%		
3-Jahres-DFS	93,0%	79,0%	p=0,155	nicht signifikant
5-Jahres-DFS	93,0%	75,0%		
Mittelwert	179,5 (SD 12,0)	125,1 (SD 5,5)		
Median	nicht erreicht	nicht erreicht		

Bezüglich des disease-free-survival fanden keine signifikanten Unterschiede zwischen mesenterialen EGIST und Dünndarm-GIST. Das DFS der mesenterialen EGIST lag über 5 Jahre konstant bei 93,0%, bei Patienten mit Dünndarm-GIST betrug es 83,0% nach einem Jahr, 79,0% nach drei Jahren und 75,0% nach fünf Jahren. Das mittlere DFS lag für mesenteriale EGIST bei 179,5 Monaten (SD ±12,0) und für Dünndarm-GIST bei 125,1 Monaten (SD ±5,5), der Median wurde in beiden Gruppen nicht erreicht (Tabelle 21 und Abbildungen 12-14).

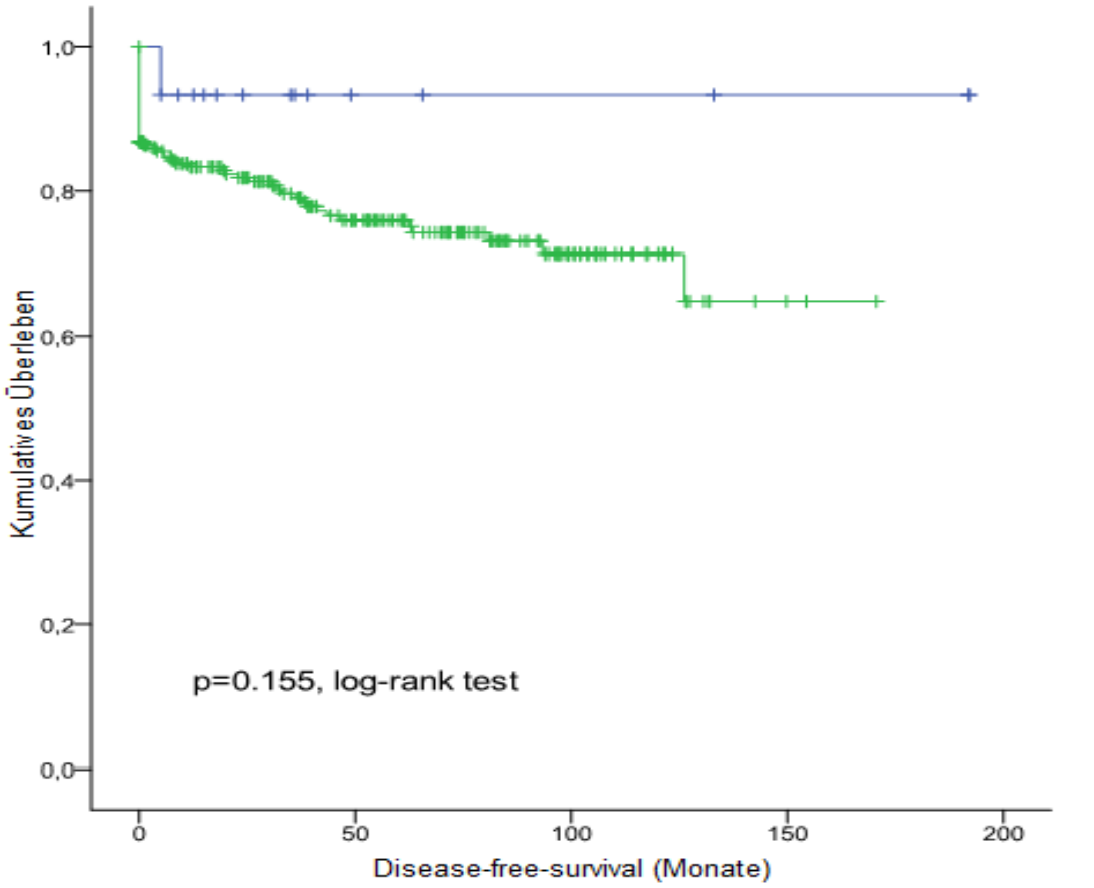

Abbildung 14: Kaplan-Meier-Darstellung des disease-free-survival für mesenteriale EGIST im Vergleich mit Dünndarm-GIST mit Log-Rank-Test
(E)GIST=(extra)gastrointestinaler Stromatumor

3.7 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die vorangehend im Detail aufgeführten Einzelergebnisse werden im Folgenden auf die für die Diskussion wesentlichen Resultate zusammengefasst.

Patienten mit EGIST waren im Vergleich zu Patienten mit GIST des Magens und Dünndarms signifikant jünger ($p<0,001$, T-Test) und ihre Tumoren waren signifikant größer ($p<0,001$, T-Test), jedoch ohne relevanten Unterschied in der Mitoserate. Das klinische Outcome war bei EGIST im Vergleich zu GIST des Magens und Dünndarms sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Analyse signifikant ungünstiger, bei vergleichsweise kürzerer medianer Nachbeobachtungszeit (29,5 Monate versus 51,0 Monate). Bei EGIST fand sich signifikant häufiger der epitheloide oder gemischte histomorphologische Typ ($p<0,001$), bei signifikant seltenerer Expression von c-Kit in der Immunhistochemie ($p<0,001$) und im Genotyp signifikant häufigerem Wildtyp-GIST ($p<0,001$). Dagegen wurde in der angewendeten Therapie (operativ oder TKI) kein Unterschied auffällig.

Mit Blick auf die Lokalisation fanden sich 31 EGIST (24,0%) im Omentum majus bzw. minus, 19 (14,7%) in den Mesenterien, 10 (7,8%) nicht näher bezeichnet im Peritoneum, 26 (20,2%) nicht näher bezeichnet im Retroperitoneum, 12 (9,3%) nicht näher bezeichnet im Becken und 31 (24,0%) verteilten sich auf sonstige, teils obskure Lokalisationen wie Pleura, Adnexe oder Prostata. Bei Betrachtung der o.g. Basisdaten war ein deutlicher Unterschied zwischen der Gruppe omentaler und mesenterialer EGIST im Vergleich zu EGIST anderer Lokalisation auffällig. Dagegen erschienen omentale im Vergleich zu mesenterialen EGIST ohne wesentliche Unterschiede – (mit Ausnahme der bei mesenterialen EGIST häufiger beobachteten unspezifischen Todesfälle ($p=0,036$)). Omental und mesenterial gelegene EGIST zeigten im Vergleich mit allen übrigen EGIST eine signifikant geringere Mitoserate, verbunden mit einem signifikant geringeren Auftreten von Rezidiven oder Metastasen, d.h. ein ungünstigeres DFS ($p=0,004$, Log-Rank-Test), jedoch ohne signifikante Auswirkungen auf DSS und OS. Dabei waren omental und mesenterial gelegene EGIST signifikant häufiger von epitheloid oder gemischter Histomorphologie ($p<0,001$), häufiger c-Kit- und CD34 negativ und zeigten häufiger eine Mutation im PDGFRα-Gen ($p<0,001$ im Chi-Quadrat-Test und im Test nach Fisher) bei gleichzeitig weniger häufig vorkommender Wildtypvariante ($p=0,026$).

Keine signifikanten Unterschiede zeigten sich im Vergleich von mesenterial und omental gelegenen EGIST mit den übrigen EGIST im Hinblick auf Tumorgröße und Risikoklassifikation sowie betreffs der angewendeten Therapie (operativ oder medikamentös).
Aufgrund einer fünfzigprozentigen tumorbedingten Sterberate im Nachbeobachtungszeitraum (medianes Follow-up 49,0 Monate) erschien es interessant retroperitoneale EGIST im Vergleich zu allen übrigen EGIST gesondert zu betrachten. Dabei fanden sich bei retroperitonealen EGIST neben der signifikant höheren tumorbedingten ($p=0,002$) und allgemeinen ($p=0,007$) Sterberate signifikant häufiger Frauen ($p=0,014$), wobei die Wildtypvariante signifikant seltener ($p=0,041$) auftrat. Ohne relevanten Unterschied dagegen waren Tumorgröße und Mitoserate ebenso wie die Risikoklassifikation oder die Anwendung der chirurgischen Therapie, wobei eine TKI-Applikation bei retroperitonealen EGIST signifikant seltener, besser gesagt, gar nicht zur Anwendung kam ($p=0,010$ im Chi-Quadrat-Test, $p=0,007$ im Test nach Fisher).

Die von Agaimy et al. (2006) an 200 GIST/14 „EGIST“ entwickelte These, dass sich omentale EGIST ähnlich wie Magen-GIST und mesenteriale EGIST ähnlich wie Dünndarm-GIST verhalten, wurde an dem o.g. Kollektiv von 133 EGIST-Patienten evaluiert. Im Vergleich zu Magen-GIST waren Patienten mit omentalem EGIST signifikant jünger ($p=0,002$, T-Test), ihre Tumoren waren signifikant größer ($p<0,001$, T-Test) und das dazugehörige DSS war signifikant ungünstiger ($p<0,001$, Log-Rank-Test). Mesenteriale EGIST im Vergleich mit Dünndarm-GIST waren signifikant größer ($p<0,001$, T-Test) und das Outcome war bezüglich DSS und OS signifikant ungünstiger ($p=0,003$, bzw. $p=0,023$, jeweils Log-Rank-Test), wobei es keine relevanten Unterschiede im Erkrankungsalter gab. Omentale bzw. mesenteriale EGIST zeigten gegenüber Magen- bzw. Dünndarm-GIST häufiger den epitheloiden oder gemischten histomorphologischen Typ (p jeweils $<0,001$), waren im Falle der omentalen EGIST häufiger c-Kit negativ ($p<0,001$ bei Omentum, $p=0,028$ bei Mesenterium) mit häufigerem Nachweis einer PDGFRα-Mutation ($p=0,025$ bei Omentum, $p<0,001$ [Chi-Quadrat-Test] bzw. $p=0,002$ [Test nach Fisher] bei Mesenterium). In den Risikoklassifikationen nach Fletcher et al. (2002) und nach Joensuu (2008) wurden mesenteriale und omentale EGIST im Vergleich zu Dünndarm- oder Magen-GIST signifikant häufiger als High-Risk-GIST klassifiziert (Für Omentum jeweils $p<0,001$, für Mesenterium $p=0,011$ [Fletcher et al.] bzw. $p=0,002$ [Joensuu] im Chi-Quadrat-Test und im Test nach Fisher).

4 Diskussion

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war die Charakterisierung von EGIST und das Herausarbeiten von Unterschieden gegenüber anderen GIST (hier repräsentiert durch ein Kollektiv aus Magen- und Dünndarm-GIST) auf Grundlage mehrerer paralleler Vergleichsstudien. Dazu wurde die zu untersuchende Kohorte gepoolt zusammengeführt aus 23 Patienten des 1077 Patienten umfassenden Ulmer GIST-Register sowie aus 110 nachvollziehbaren EGIST-Patienten, welche aus 37 Publikationen eingeschlossen wurden und in der Summe zu 133 EGIST-Patienten führten. Die statistische Auswertung der Metaanalyse im Vergleich mit dem Kontrollkollektiv sowie die Analyse ausgewählter EGIST-Subgruppen untereinander wie auch mit Subgruppen des Kontrollkollektivs ergab dabei eine Reihe von teils signifikanten Erkenntnissen, die hier diskutiert werden sollen.

4.1 EGIST allgemein

Das mediane Alter bei Diagnosestellung beträgt bei EGIST 59,0 Jahre [21,0 Jahre; 88,1 Jahre] gegenüber 67,9 Jahren [12,8 Jahre; 94,8 Jahre] bei Magen- und Dünndarm-GIST. Die mediane Tumorgröße der EGIST liegt mit 11,0 cm [1,0cm; 35,0cm] deutlich über der medianen Tumorgröße der Magen- und Dünndarm-GIST (4,0 cm [0,1cm; 32,0cm]). Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen also, dass EGIST im Vergleich zu Magen- und Dünndarm-GIST signifikant häufiger jüngere Patienten betreffen ($p<0,001$, T-Test) und einen signifikant größeren mittleren Tumordurchmesser aufweisen ($p<0,001$, T-Test).
In der Literatur finden sich häufig EGIST mit einem Ersterkrankungsalter von unter 60 Jahren [4, 21, 72, 146, 156]. Bei Reith et al. (2000) und Patnayak et al. (2013) [123, 132] findet sich mit einem medianen Erkrankungsalter von 58 bzw. 50,6 Jahren ebenfalls ein Hinweis auf das gehäufte Vorkommen von EGIST im jüngeren Alter. Die auf 15 EGIST des Omentum majus und minus basierende Analyse von Fagkrezos et al. (2012) [39] berichtet von einem medianen Alter bei Erstdiagnose von 65 Jahren. Dies bestätigt sich auch in den Ergebnissen der hier dargestellten Evaluation in der Subgruppenanalyse omentaler EGIST (n=31) mit einem mediane Alter von 62,0 Jahre (gegenüber 59,0 Jahre).
Dass EGIST im Vergleich zu konventionellen GIST deutlich größer sind, steht im Einklang mit der Literatur. So zeigt eine Studie von Patnayak et al. (2013) bei 8 von 10 EGIST eine

Tumorgröße von mehr als 10 cm [123]. Auch bei Fagkrezos et al. (2012, n=15) zeigen sich EGIST median deutlich größer als 10 cm [39].

Auffällig ist neben dem frühen Ersterkrankungsalter sowie dem größeren Tumordurchmesser ein signifikant ungünstigeres Outcome der EGIST im Vergleich zu Magen- und Dünndarm-GIST: Es zeigen sich in den von uns dargestellten Ergebnissen nicht nur ein allgemein kürzeres Überleben und wesentlich häufigeres tumorbedingtes Versterben bei Patienten mit EGIST ($p<0,001$, Chi-Quadrat-Test), sondern auch ein signifikant häufigeres Auftreten von Rezidiven und Metastasen ($p=0,024$, Chi-Quadrat-Test). Auffällig ist, dass der tumorbedingte Exitus letalis (36/133 d.h. 27,1%) und der Overall-Exitus letalis (39/133 d.h. 29,3%) bei EGIST nahezu identisch sind, wohingegen sich bei den Patienten mit Magen- und Dünndarm GIST nur bei ca. einem Drittel der verstorbenen Patienten ein GIST-bedingter Exitus letalis findet. Ein Patient mit einem EGIST verstirbt demzufolge mit wesentlich höherer Wahrscheinlichkeit an seinem Tumor als ein Patient mit Magen- oder Dünndarm-GIST (OR=4,3 [2,7; 6,7]).

Das krankheitsfreie 5-Jahres Überleben (disease-free-survival) liegt bei EGIST mit 64,0% deutlich ungünstiger im Vergleich zu 83,0% in der Vergleichsgruppe. Das selbe zeigt sich auch für das 5-Jahres-disease-specific-survival (62,0% gegenüber 91,0%) und das 5-Jahres-Overall-Survival (61,0% versus 77,0%). Zusammengefasst zeigen EGIST bei zum Zeitpunkt der Erstdiagnose deutlich jüngerem Alter und größerem Tumordurchmesser im Vergleich zu GIST des Magens und Dünndarms ein deutlich maligneres Verhalten (bei vergleichbarer Anwendung von operativer bzw. medikamentöser Therapie). Da sich für die Mitoserate keine signifikanten Unterschiede finden ($p=0,123$, T-Test: EGIST versus Magen- und Dünndarm-GIST), stellt sich die Frage, ob der Tumorgröße für das Malignitätspotential der EGIST eine größere Bedeutung zukommt. Vor diesem Hintergrund könnte man spekulieren, dass ein großer EGIST nicht notwendigerweise mit einer hohen Mitoserate vergesellschaftet sein muss. In einer Studie von Mietinnen et al. (1999, n=23 EGIST) [100] wird die Koexistenz eines großen Tumordurchmessers und einer niedrigen Mitoserate bei omentalen und mesenterialen EGIST erwähnt.

Das ungünstigere Outcome bei EGIST im Vergleich zu Magen- und Dünndarm-GIST könnte damit zusammenhängen, dass bei EGIST die Tumorproliferation für längere Zeit unbemerkt verläuft: Einerseits infiltrieren EGIST (definitionsgemäß) nicht das Hohlorgansystems des Verdauungstrakts und führen so spät oder gar nicht zu typischen gastrointestinalen Symptomen, die sonst zu einer Diagnose führen. Zum anderen ist dadurch, dass die Kompartimente, in welchen EGIST auftreten (Bauchhöhle,

Retroperitoneum) dem Tumor deutlich mehr Ausbreitungsraum bieten. Ein (stilles) Wachstum ist somit länger asymptomatisch möglich und die Diagnose wird folglich erst in einem fortgeschritteneren Stadium gestellt.
In beinahe allen angewendeten Klassifikationssystemen (Fletcher et al. (2002), Hornick et al. (2007) und Joensuu (2008)) wurden EGIST signifikant häufiger der Kategorie High-Risk zugeordnet als Magen- und Dünndarm-GIST (p jeweils <0,001). Lediglich in der Klassifikation nach Huang et al. (2007), in welcher die Tumorgröße weniger stark gewichtet wird (s. Tabelle 1), ergaben sich keine signifikanten Unterschiede (p=0,064).
Aufgrund des weniger eingeschränkten Wachstums der EGIST wird das Einbeziehen der Tumorgröße für EGIST-Risikoklassifikationen von Zheng et al. (2011) [168] kritisch diskutiert. Als Alternative wird ein Klassifikationssystem vorgeschlagen, das auf der Mitoserate und dem Ki-67-Proliferationsindex basiert. Der Ki-67-Proliferationsindex lag bei den meisten in der vorliegenden Arbeit analysierten EGIST jedoch nicht vor, sodass eine weitere Analyse hier nicht möglich war.
Die mediane Nachbeobachtungszeit der EGIST mit 29,5 Monaten ist im Vergleich zur medianen Nachbeobachtungszeit der Magen- und Dünndarm-GIST (51,0 Monate) deutlich kürzer. Dies ist vor allem den Patienten aus den Publikationen geschuldet, bei welchen ein Follow-up über die in der jeweiligen Publikation genannte Zeit hinaus nicht möglich war. Da jedoch bereits innerhalb der geringeren Nachbeobachtungszeit Patienten mit EGIST signifikant mehr Rezidive oder Metastasen zeigten bzw. häufiger verstarben als Patienten mit Magen- und Dünndarm-GIST, könnte man annehmen, dass diese Unterschiede bei längerem Follow-up noch ausgeprägter imponieren würden.

Bezüglich histomorphologischer, immunhistochemischer und genetischer Merkmale ergeben sich ebenfalls zahlreiche signifikante Unterschiede zwischen EGIST auf der einen und Magen- und Dünndarm-GIST auf der anderen Seite.
So tritt bei EGIST signifikant häufiger der gemischtzellige und epitheloide Zelltyp auf als der typischerweise überwiegend bei GIST auftretende Spindelzell-Typ (p<0,001), wobei jedoch in absoluten Zahlen der Spindelzelltyp auch bei EGIST am häufigsten vertreten ist (Verhältnis Spindel/Epitheloid-Gemischt 66:54 versus 692:88 bei konventionellen GIST). Das häufige Auftreten des epitheloiden oder gemischten Zelltyps könnte in der extragastrointestinalen Lokalisation sowie der noch nicht vollständig verstandenen Ätiopathogenese der EGIST begründet sein, wobei die Klärung weiteren Studien vorbehalten ist. Auffällig ist, dass in den eigenen Ergebnissen der epitheloide und

gemischte Zelltyp häufig bei solchen EGIST auftritt, welche im Omentum oder Mesenterium lokalisiert sind, während in allen anderen Subgruppen der Spindelzelltyp überwiegt ($p<0,001$, Chi-Quadrat-Test, 31:15 versus 22:49).

Die meisten EGIST (in den eigenen Ergebnissen 112 von 124, d.h. 90,3%) zeigen Positivität für das Protein c-Kit, ein wichtiges diagnostisches Kriterium für GIST. Es kann jedoch im Chi-Quadrat-Test ein signifikant häufigeres Vorkommen c-Kit-negativer EGIST (12/124, d.h. 9,7%) im Vergleich zum Auftreten c-Kit-negativer Magen- und Dünndarm-GIST (22/880, d.h. 2,5%) gezeigt werden ($p<0,001$). Bei Medeiros et al. (2004) [92] wird ebenfalls erwähnt, dass c-Kit-negative GIST häufig extragastrointestinal lokalisiert seien (5/25, d.h. 20,0%). Relativ häufige c-Kit-Negativität erscheint insofern als charakteristische Eigenschaft von EGIST. Über den Grund dieser relativ häufigen c-Kit-Negativität kann nur spekuliert werden, eine mögliche Erklärung wäre die häufige Koinzidenz c-Kit-negativer Tumore mit PDGFRα-Mutationen (hier: 7 von 9 c-Kit-negativen Tumoren, zu denen eine Mutationsanalyse vorlag (77,8%), insgesamt gab es 12 c-Kit-negative Tumoren), dies wird auch bei Medeiros et al. (2004) angesprochen [92] (s. auch 4.2).

Zwei weitere wichtige immunhistochemische diagnostische Marker sind DOG-1 und PKC-θ, welche bei fehlendem Nachweis von c-Kit zur Diagnosesicherung herangezogen werden können. In einer Studie von Kim et al. (2012) mit 28 EGIST werden c-Kit, DOG-1 und PKC-θ als die sensitivsten und spezifischsten Marker für die Diagnose von EGIST bezeichnet [73]. Die Bedeutung von DOG-1 und PKC-θ als diagnostische Mittel zur Untersuchung von zehn CD-117-negativen EGIST wird in einer Studie von Yamamoto et al. (2011) [164] hervorgehoben, welche auch Eingang in die vorliegende Arbeit fand.

Auch für das Protein CD34, welches neben c-Kit in GIST am häufigsten bestimmt wird, konnte ein häufigeres Auftreten negativer EGIST gezeigt werden ($p=0,003$), während sich bezüglich der Marker Aktin, Vimentin, Desmin, S-100, NSE und DOG-1 keine signifikanten Unterschiede ergaben. Es bleibt jedoch zu berücksichtigen dass diese Marker in jeder Fallstudie unterschiedlich vollständig bestimmt wurden, sodass hier die Datenlage für differenzierte Vergleiche eingeschränkt ist.

Bei 83 von 133 hier evaluierten EGIST lagen Ergebnisse zu Mutationsanalysen vor. Dies stellt zwar relativ keine außergewöhnlich hohe data completeness dar (62,4%), ist jedoch nach bestem Wissen des Autors absolut die bisher größte Sammlung von Mutationsanalysen zum Thema EGIST.

Bei EGIST liegen im Vergleich zu Magen- und Dünndarm-GIST häufiger der Wildtyp und

seltener c-kit-Mutationen vor. Dies wird in der Literatur [168, 165] bestätigt. Außerdem gibt es Hinweise, dass der epitheloide Zelltyp häufig bei Wildtyp-EGIST auftritt. Das gilt nicht nur für EGIST, sondern auch für Magen-GIST [165]. In einer Studie von Kim et al. (2012), welche 28 EGIST einschloss, finden sich Daten, die unseren Ergbnissen sehr ähnlich sind (45,8% c-kit-Mutationen in den eigenen Ergebnissen gegenüber 44,0% bei Kim et al. und 20,5% PDGFRα-Mutationen gegenüber 24,0%) [73]. Dabei wird nicht deutlich ob es sich bei den restlichen 32,0% um Wildtyp-EGIST handelt. Geht man davon aus, so würde dies sehr gut zu den hier dargestellten Ergebnissen mit 33,7% Wildtyp-EGIST passen, die publizierte Arbeit läßt diese Information jedoch offen.

Die bislang in der Literatur [32] akzeptierte Beurteilung, dass c-kit- und PDGFRα-Mutationen sich gegenseitig ausschließen, werden durch die hier beschriebenen Ergebnisse bestätigt. Im Gegensatz dazu berichten zwei Publikationen [71, 73] von insgesamt vier Fällen in welchen EGIST gleichzeitig sowohl c-kit- als auch PDGFRα-Mutationen aufwiesen, sodass die bisherige Ausschlussregel möglicherweise weiter untersucht werden sollte.

Laut einer Studie von Beadling et al. (2013) [13] finden sich bei Wildtyp-GIST in vielen Fällen eine starke Expression von IGF-1R oder IGF-2 (insulin-like growth factor). Dies ermöglicht einerseits eine weitere Unterklassifizierung der Gruppe Wildtyp-GIST und eröffnet andererseits neue Möglichkeiten für gezielte molekulare Therapieansätze. Da Wildtyp-GIST oft nicht gut auf eine Imatinibtherapie ansprechen [25, 55, 57], ist dies auch therapeutisch von Bedeutung. Die Charakterisierung des IGF-1R- und IGF-2-Expressionsmusters bei EGIST wäre insofern für künftige Untersuchungen sehr relevant.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass EGIST im Vergleich zu Magen- und Dünndarm-GIST signifikant häufiger den epitheloiden oder gemischten Zelltyp zeigen, signifikant seltener eine Expression von c-Kit aufweisen und genotypisch signifikant häufiger Wildtyp sind. Insbesondere letzteres könnte (neben der Tumorgröße) einen entscheidenden Einfluss auf das schlechte Outcome der EGIST im Vergleich zu Magen- und Dünndarm-GIST ausüben, da Wildtyp-GIST weniger gut auf eine TKI-Therapie ansprechen. Die Bedeutung des histomorphologischen Zelltyps und der c-Kit-Expression für die Prognose von EGIST kann noch nicht abschließend beurteilt werden. Insbesondere dem gemischten Zelltyp wird eine schlechtere Prognose zugeschrieben [8, 143], wohingegen c-kit-Negativität in der Literatur mit einem günstigeren Outcome assoziiert beschrieben wurde [164].

In den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit scheint ein gemeinsames Auftreten des epitheloiden oder gemischten Zelltyps, c-Kit-Negativität und einer PDGFRα-Mutation bei

omentalen und mesenterialen EGIST eher mit einem günstigeren Outcome assoziiert zu sein. Zwar ergaben sich bezüglich des Überlebens keine signifikanten Unterschiede, jedoch traten bei Patienten mit der o.g. Kombination signifikant seltener Rezidive und Metastasen auf. (Näheres s. 4.2)

4.2 EGIST-Lokalisation und -Subgruppen

Das Kollektiv von 133 EGIST wurde abhängig von der Lokalisation der Tumoren in 6 Subgruppen unterteilt (Omentum, Mesenterium, Peritoneum n.n.b., Retroperitoneum n.n.b, Becken n.n.b, Sonstige EGIST). Das Ziel dieser Maßnahme bestand einerseits darin, die von Agaimy et al. (2006) und Reith et al. (2000) [1, 132] geäußerte These, dass omentale EGIST sich ähnlich wie Magen-GIST und mesenteriale EGIST ähnlich wie Dünndarm-GIST verhielten, erneut zu evaluieren und dabei gleichzeitig herauszuarbeiten, ob sich diese Subgruppen hinsichtlich bestimmter Parameter signifikant voneinander unterschieden.

Als häufigste *intra*peritoneale Lokalisationen für EGIST imponieren in den eigenen Ergebnissen das Omentum majus und minus sowie die Mesenterien. Es fanden sich 31/129 (24,0%) aller EGIST im Omentum und 19/129 (14,7%) in den Mesenterien. Ein Auftreten von EGIST im Retroperitoneum war ebenfalls nicht selten (26/129, d.h. 20,2%). Dies ist insofern bemerkenswert, da der Großteil aller konventionellen GIST im Magen und Dünndarm, also in (abgesehen vom Duodenum) vollständig intraperitoneal gelegenen Organen auftreten.

Der Großteil der EGIST (>99%) trat innerhalb des Abdominal- bzw. Beckenraums auf. Ihre Lokalisationen dort waren jedoch sehr variabel und vielfältig (Adnexe, Nebenniere, Pankreas). Es bleibt ungeklärt, ob zumindest im Abdomen jedes extragastrointestinale Organ von einem EGIST befallen werden kann. Mit der gegenwärtigen Datenlage kann dies weder ausgeschlossen noch bestätigt werden. Extraperitoneale Lokalisationen von EGIST kommen jedenfalls regelmäßig vor, neben dem Pankreas können dies auch die Samenbläschen und die Prostata sein [121, 146].

In der Literatur finden sich bezüglich der EGIST-Lokalisation ähnliche Häufigkeiten wie in den eigenen Ergebnissen. Patnayak et al. (2013) beschreibt 10 EGIST von denen vier im Retroperitoneum, drei im Mesenterium, zwei im Omentum und einer im Becken lokalisiert waren [123]. Desgleichen findet sich bei Xue et al. (2013, n=1) die Aussage dass EGIST

gewöhnlich im Omentum, Mesenterium oder Retroperitoneum auftreten [163]. Schon in einer der frühesten EGIST-Studien von Reith et al. (2000, n=48) zeigt sich eine vergleichbare Verteilung [123].

Bei konventionellen GIST geht man im Allgemeinen davon aus, dass diese sich aus den interstitial Cajal cells (ICC) des GI-Trakts entwickeln [60]. Aus welchen Zellen sich EGIST mit ihrer großen Lokalisationsbreite entwickeln ist noch nicht endgültig geklärt. Sakurai et al. beschrieb 2001 ICC-ähnliche, c-Kit-positive mesenchymale Zellen im Omentum [137]. Popescu et al. (2005) [129] entdeckte schließlich interstitielle Cajal-like cells (ICLC), also Zellen, die ähnliche Charakteristika aufweisen wie ICCs, im Pankreas. Darauf aufbauend beschrieb Padhi et al. (2013) [122] nicht weniger als 19 pankreatische EGIST, ohne dass es dabei einen Anhalt für Metastasen von Hohlorgan-GIST gab.
Andere Studien zeigen die Existenz von ICLCs in verschiedenen anderen extragastrointestinalen Organen wie der Gallenblase, den Gallengängen und der Blasenwand [3, 59, 131]. ICLC zeigen ähnliche Charakteristika wie ICCs, welche eine Schrittmacherfunktion im Darm erfüllen, ihre Funktion ist jedoch noch nicht eindeutig geklärt. Auch hier werden Schrittmachereigenschaften vermutet [125].
Li et al. (2005) [85] zieht die Möglichkeit in Erwägung, dass EGIST aus *„multipotent mesenchymal stem cells“* entstehen könnten. Nähere Informationen hierzu fehlen, da von dem betreffenden Artikel lediglich ein Abstract zur Verfügung steht. Terada (2013) [153] geht davon aus, dass ICC aus „human embryonic gastrointestinal stem cells“ (HEGISC) entstehen. Darauf aufbauend wäre es denkbar, dass *„multipotent mesenchymal stem cells“* Vorläuferzellen der ICLC darstellen.

Um den Rahmen der vorliegenden Arbeit nicht zu sprengen werden die Vergleichsergebnisse ausgewählter EGIST-Subgruppen untereinander (Omentum/Mesenterium vs. Andere EGIST, Retroperitoneum vs. Andere EGIST) hier nur bezüglich einiger besonders auffälliger Merkmale diskutiert.
Omentale und mesenteriale EGIST zeigen gegenüber allen anderen EGIST bezüglich mehrerer Parameter signifikante Unterschiede. So liegt die mittlere Mitoserate der omentalen und mesenterialen EGIST signifikant unter jener aller anderer EGIST ($p<0{,}001$, T-Test). In diesem Zusammenhang ist auch ein längeres DFS ($p=0{,}004$, Log-Rank-Test) sowie ein selteneres Auftreten von Rezidiven und Metastasen ($p=0{,}001$, Chi-Quadrat-Test) bei omentalen und mesenterialen EGIST auffällig (s. Tabellen 7 und 8).

Die Tatsache, dass sich hier erstmals zwischen zwei Subgruppen ein signifikanter Unterschied bezüglich der Mitoserate zeigt, könnte darauf hinweisen, dass die Mitoserate für das Outcome bei EGIST doch eine Rolle spielt, zumindest beim Vergleich bestimmter EGIST-Subgruppen. Da sich jedoch bezüglich des DSS und des OS zwischen den omentalen und mesenterialen auf der einen und allen übrigen EGIST auf der anderen Seite keine signifikanten Unterschiede ergaben, scheint der Einfluss der Mitoserate weniger ausgeprägt als jener der Tumorgröße. Dies müsste in weiterführenden Studien untersucht werden.

Omentale und mesenteriale EGIST scheinen für das häufige Auftreten des epitheloiden und gemischten Zelltyps sowie das relativ häufige Auftreten c-Kit-negativer Tumoren bei EGIST (17,0%) allgemein verantwortlich zu sein (omental 20,7%, mesenterial 11,1%). Bei allen anderen EGIST zeigt sich eine ausgeprägte Häufigkeit des Spindelzelltyps sowie eine sehr hoher Anteil an c-Kit-positiven Tumoren (94,6%).

Dagegen finden sich bei omentalen und mesenterialen EGIST im Genotyp häufiger PDGFRα-Mutationen als der bei EGIST allgemein in einem Drittel der Tumoren auftretende Wildtyp. Dies scheint keine Auswirkung auf das Überleben zu haben (keine signifikanten Unterschiede bezüglich DSS und OS zwischen Omentalen/mesenterialen EGIST und anderen EGIST). Dennoch könnte die Koinzidenz von epitheloidem Zelltyp, c-Kit-Negativität und PDGFRαlpha-Mutation einen günstigen Einfluss auf das Outcome insgesamt haben, da in der Subgruppe der omentalen und mesenterialen EGIST signifikant seltener Rezidive und Metastasen auftraten als im Kollektiv der übrigen EGIST.

Yamamoto et al. (2011) [164] untersuchte in einer Studie 10 c-Kit-negative EGIST-Patienten, von denen die meisten den epitheloiden Zelltypus und eine PDGFRα-Mutation aufwiesen. Am häufigsten sei die Mutation PDGFRα D842V aufgetreten, bei diesen Patienten zeigte Imatinib keine Wirkung. Dennoch fand sich für Patienten, welche operiert wurden, ein relativ günstiges Outcome: Es fanden sich 5 omentale und 2 mesenteriale EGIST. 4 dieser Patienten waren am Ende der Nachbeobachtungszeit ohne Anzeichen für ein Rezidiv am Leben, einer war von vorne herein inoperabel, einer verstarb aufgrund anderer Ursachen und bei lediglich einem Patienten kam es zu einem Lokalrezidiv [164].

Die Patienten aus vorbeschriebener Studie wurden in die eigenen Auswertungen miteinbezogen, sodass eine Beeinflussung der Ergebnisse durch eine ungewöhnlich hohe Anzahl c-Kit-negativer EGIST nicht auszuschließen ist.

In der Subgruppe der retroperitonealen EGIST war ein hoher Anteil an tumorbedingt

verstorbenen Patienten (13/26, d.h. 50,0%) auffällig. Dies war auch der Anlass, diese Subgruppe separat mit allen anderen EGIST zu vergleichen. Hier zeigte sich erstmals ein signifikanter Unterschied bezüglich der Parameter Geschlecht (häufiger weibliche Patienten mit retroperitonealen EGIST, p=0,014, Chi-Quadrat-Test) und TKI-Therapie (kein Patient mit retroperitonealem EGIST erhielt eine TKI-Therapie, p=0,010, Chi-Quadrat-Test, p=0,007, Test nach Fisher). Es bleibt offen, ob die fehlende Anwendung von TKI für die ungünstige Prognose der retroperitonealen EGIST eine maßgebliche Rolle spielt. Insgesamt erhielten im Kollektiv der EGIST 17,3% der Patienten eine TKI-Therapie, das tumorbedingte Versterben lag bei 27,1%. Leider ist nicht genau bekannt, aus welchem Grund keiner der 26 Patienten mit retroperitonealem EGIST je eine TKI-Therapie erhielt. Der Großteil der retroperionealen EGIST entstammt jedoch zwei Arbeiten [165, 168]. Von diesen verzichtete die erste aufgrund des Studiendesigns auf das Einbeziehen von TKI-therapierten Patienten [168]. Die zweite wurde bereits 2004 veröffentlicht [165], d.h. vor der Zulassung von Imatinib als adjuvante medikamentöse Therapie 2009. Dies könnte eine Erklärung für die auffällige Datenkonstellation sein.
Es zeigt sich zwar ein signifikanter Unterschied des tumorbedingten Exitus letalis im Vergleich retroperitonealer EGIST mit allen andereren EGIST. Dies ist bei der dynamischen Analyse nach Kaplan und Meier im DSS, OS und DFS jedoch nicht der Fall.
Eine mögliche Erklärung hierfür könnte in der ausgeprägt unterschiedlichen Nachbeobachtuszeit der beiden Vergleichskollektive begründet sein. (49,0 Monate bei retroperitonealen EGIST, 24,0 Monate bei allen anderen EGIST).

Agaimy et al. (14 „sogenannte EGIST“ bei 200 GIST, 2006) [1] schreibt, basierend auf Reith et al. (n=48 EGIST, 2000) [132] omentalen bzw. mesenterialen EGIST ähnliche Charakteristika zu wie Magen- bzw. Dünndarm-GIST. Es finden sich bei Agaimy et al. 4 omentale und 4 mesenteriale EGIST. Die omentalen EGIST seien Magen-GIST insofern ähnlich, dass sie häufiger den epitheloiden oder gemischten Zelltypus aufwiesen, während mesenteriale EGIST, vergleichbar mit Dünndarm-GIST, häufig den Spindelzelltyp sowie „skenoid fibres“ zeigten [1]. Es fehlen jedoch statistische Berechnungen wie der Chi-Quadrat-Test oder der exakte Test nach Fisher. Reith et al. diskutert die o. g. These mit Verweis auf eine ältere Arbeit von Mietinnen et al. (1999), in welcher das Outcome von 13 omentalen gegenüber 10 mesenterialen EGIST günstiger beschrieben wird [100], sowie später mit folgendem Zitat: *„Because precise localization of abdominal tumors (i.e., origin in omentum versus mesentery) was not possible in most cases, we cannot comment on site-*

specific histologic differences in EGIST as has been done with GIST. It is tempting to speculate, however, that omental EGIST may more closely resemble gastric stromal tumors whereas mesenteric tumors may mirror small bowel stromal tumors" [132, S. 584].
Es fehlen folglich sowohl bei Agaimy et al. als auch bei Reith et al. aussagekräftige statistische Tests mit signifikanten Ergebnissen, um die genannte These zu unterstützen, es wird bei Reith et al. vielmehr von Spekulation gesprochen. Auch die geringe Kollektivgröße der jeweiligen Studien ist kritisch in Betracht zu ziehen (vgl auch Tabelle 24 im Anhang).

Zur Bestätigung vorgenannter These wäre bei einem statistischen Vergleich am ehesten ein fehlendes bzw. seltenes Vorkommen von signifikanten Unterschieden zwischen omentalen bzw. mesenterialen EGIST und Magen- bzw. Dünndarm-GIST zu erwarten. Dem gegenüber würden sich omentale und mesenteriale EGIST in Relation zueinander unterschiedlich verhalten, analog zu Magen- und Dünndarm-GIST.
In den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit fanden sich jedoch mehrere signifikante Unterschiede sowohl zwischen omentalen EGIST und Magen-GIST wie auch zwischen mesenterialen EGIST und Dünndarm-GIST.
So waren Patienten mit omentalen EGIST häufiger jünger (ca. 6 a) als jene mit Magen-GIST ($p=0{,}002$, T-Test), ihre Tumoren waren größer (ca. 7 cm; $p<0{,}001$, T-Test), sie zeigten häufiger den epitheloiden oder gemischten Zelltypus (67,9% vs. 13,8%; $p<0{,}001$, Chi-Quadrat-Test) und waren häufiger c-Kit-negativ (20,7% vs. 2,6%; $p<0{,}001$, Chi-Quadrat-Test. In den Klassifikationen nach Fletcher et al., Hornick et al. und Joensuu wurden diese signifikant häufiger der High-Risk-Gruppe zugeteilt als Magen-GIST (p jeweils <0,001, Chi-Quadrat-Test und Test nach Fisher). Auffällig waren außerdem das häufige Auftreten von PDGFRα-Mutationen (45,0% vs. 22,3%; $p=0{,}025$, Chi-Quadrat-Test) sowie ein schlechteres Outcome im 1-, 3- und 5-Jahres-Disease-specific-Survival (s. Tabelle 20; $p<0{,}001$, Log-Rank-Test).
Für mesenteriale EGIST im Vergleich mit Dünndarm-GIST ergaben sich zwar keine signifikante Unterschiede hinsichtlich des Ersterkrankungsalter, doch erwiesen sich auch hier EGIST als die größeren Tumoren (ca. 8 cm; $p<0{,}001$, T-Test). Wie bei den omentalen EGIST zeigte sich auch hier ein häufiges Auftreten des epitheloiden oder gemischten Zelltyps (66,7% vs. 5,8%; $p<0{,}001$, Chi-Quadrat-Test) sowie ein hoher Anteil an PDGFRα-Mutationen (33,3% vs. 3,5%; $p<0{,}001$, Chi-Quadrat-Test; $p=0{,}002$, Test nach Fisher). Im 1-, 3- und 5-Jahres-DSS und -OS ergab sich ein signifikant schlechteres

Outcome als bei Dünndarm-GIST (p=0,003 bzw. p=0,023, Log-Rank-Test). Bei niedrigen Patientenzahlen bezüglich der c-Kit-Expression wird der signifikante Chi-Quadrat-Test (p=0,028) durch den exakten Test nach Fisher relativiert (p=0,085). D.h. hier zeigt sich numerisch kein Hinweis auf ein signifikant häufigeres Vorkommen von c-Kit negativen Tumoren bei mesenterialen EGIST im Vergleich zu Dünndarm-GIST. Weitere Untersuchungen mit einer höheren Anzahl mesenterialer EGIST sind notwendig um zur Klärung beizutragen .

Es fällt auf, dass im direkten Vergleich omentaler mit mesenterialen EGIST außer für den Overall-Exitus letalis (p=0,036, Chi-Quadrat-Test) keine signifikanten Unterschiede auffällig wurden. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass diese beiden Subgruppen sich ähnlicher sind und sich statistisch nicht relevant unterscheiden. Worin dies begründet liegt, muss an dieser Stelle offen bleiben. Auf Grundlage dieser Ergebnisse läßt sich die These, dass omentale EGIST sich ähnlich verhalten wie Magen-GIST und mesenteriale EGIST wie Dünndarm-GIST, nicht halten.

4.3 EGIST-Definition

Agaimy et al. (2006) [1] äußert die Vermutung, dass es sich bei den meisten sogenannten EGIST in Wirklichkeit um GIST handelt, deren Verbindung zum GI-Trakt entweder präoperativ verloren ging oder vom Chirurgen bei der Resektion nicht bemerkt wurde. In anderen Fällen könne es sich bei EGIST um Metastasen bestehender GIST mit Verbindung zum GI-Trakt handeln. Daher seien mehrere Kriterien zu berücksichtigen, bevor die Diagnose EGIST gestellt werden könne. Zunächst müsse die Vorgeschichte des Patienten detailliert untersucht werden um u.U. einen früheren ggf. fehldiagnostizierten GIST festzustellen, bei welchem es sich um den Primarius für eine aktuelle Metastase handeln könne. Dies gelang in vorgenannter Studie in 3/14 „EGIST“. Fokale Expression von glattem Muskelgewebe im Tumor (gefunden bei 8/14 „EGIST in genannter Studie) wird dabei als Hinweis auf eine Entstehung des Tumors im Hohlorgansystem gewertet, weiterhin müsse auf ggf. mikroskopische Verbindungen des Tumors zum GI-Trakt Rücksicht genommen werden. Die scheinbare Infiltration des Hohlorgansystems durch einen hauptsächlich extragastrointestinal lokalisierten Tumor sei umgekehrt als Infiltration des Bindegewebes durch einen intramuralen Tumor zu interpretieren. Schließlich weist Agaimy et al. auf eine große Diversität der GIST hin und sieht „sogenannte EGIST“ in

diesem Kontext als Maximalvariante eines Kontinuums mit extrem ausgeprägtem extramuralen Wachstum. Das Vorliegen all dieser Kriterien könnte jedoch nur durch eine stringente komplette Untersuchung des gastrointestinalen Hohlorgansystems bestätigt oder ausgeschlossen werden, was praktisch wohl kaum zu leisten ist

Die Studie von Agaimy et al. kommt zu dem Ergebnis, dass EGIST höchstwahrscheinlich wesentlich seltener seien als zuvor angenommen und nur einen Anteil von <1,5 % an allen GIST ausmachten. Dies wird durch Yamamoto et al. (2011) und Mietinnen et al. (2009) [103, 164] unterstützt, wobei Yamamoto et al. auch auf eindeutig ohne Verbindung zum GI-Trakt entstandene EGIST hinweist. In seiner Serie von 10 KIT-negativen EGIST seien keine intraoperativen, makroskopischen oder mikroskopischen Verbindungen zum GI-Trakt vorhanden gewesen [164]. Patnayak et al. (2013) [123] erwähnt explizit, dass bei den 10 EGIST seiner Studie kein radiologischer oder chirurgischer Beweis eines Zusammenhanges mit dem GI-Trakt gefunden werden konnte. Bei Mietinnen et al. (2009) [103] wurden insgesamt 95 GIST untersucht, welche alle im Omentum lokalisiert waren, zu einem Teil (n=33, d.h. 34,7%) jedoch eine Verbindung zum GI-Trakt aufwiesen. Hier wurde gezeigt, dass solitäre Tumoren des Omentums Ähnlichkeiten mit Magen-GIST aufwiesen während multiple Tumoren ähnliche Charakteristika zeigten wie Dünndarm-GIST.

In den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit finden sich für alle EGIST (GIST ohne offenbaren Nachweis von hohlorganassoziertem GIST), zahlreiche signifikante Unterschiede gegenüber dem Vergleichskollektiv aus Magen- und Dünndarm-GIST. Diese EGIST präsentieren sich deutlich maligner, mit einem häufigeren Auftreten bei jüngeren Patienten und von größeren Tumoren. Darüber hinaus ergaben sich auch bezüglich histomorphologischer, immunhistochemischer und molekulargenetischer Parameter (häufiger epitheloid und gemischt, seltener c-Kit, häufiger Wildtyp) signifikante Unterschiede gegenüber dem Vergleichskollektiv. Insgesamt zeigen diese EGIST also ein deutlich anderes Verhalten als Magen- und Dünndarm-GIST, was die Hypothese, bei den meisten „EGIST“ handle es sich um unerkannte GIST des Hohlorgansystems, auf neue Weise in Frage stellt.

Dennoch kann auch nicht mit letzter Sicherheit ausgeschlossen werden, dass nicht zumindest bei einigen der hier untersuchten EGIST des eigenen Kollektivs einige oder alle der von Agaimy et al. genannten Kriterien zum Ausschluss eines echten EGIST (s.o.) zutreffen. Bei den meisten eigenen EGIST wurde weder eine Untersuchung auf fokale

Expression von glattem Muskelgewebe durchgeführt, noch detailliert nach einer möglicherweise mikroskopischen Verbindung zum Hohlorgansystem gesucht. Die Erhebung derart detaillierter Informationen kann durch das in dieser Arbeit gewählte retrospektive Setting ohnehin nicht gewährleistet werden. Um die von Agaimy et al. formulierten Kriterien zu überprüfen, wäre eher ein prospektives Studiendesign erforderlich. Insofern kann und soll die These, bei den meisten „sogenannten EGIST“ handle es sich um eine Extremvariante von intramuralen GIST, hier nicht widerlegt werden. Es bleibt damit auch die Frage offen, wie EGIST genau zu definieren sind. Die Anwendung der strengen Kriterien von Agaimy et al. ist sicherlich vom pathologischen Gesichtspunkt aus sehr sinnvoll für eine genauere Abgrenzung der GIST-Subgruppen untereinander. Jedoch stellt sich die Frage, ob dies in der Routine des klinischen Alltag verlässlich genug zu bewerkstelligen ist. Völlig offen ist, was für eine Konsequenz die Anwendug dieser Kriterien für die klinische Anwendung hätte. Würde sich die Behandlung dadurch ändern? Die hier angewendeten weniger strengen Kriterien für die Diagnose eines EGIST zeigen jedoch ungünstigeres Outcome der Patienten mit EGIST im Vergleich zu Magen- und Dünndarm-GIST, ganz gleich ob eine etwaige Gewebebrücke dabei noch nachweisbar war oder nicht. Dadurch bekommt die Definition, jeden GIST, welcher nicht mit dem Hohlorgansystem in Verbindung steht, als EGIST zu klassifizieren klinisch-therapeutische Relevanz. Die Anwendung genauerer Kriterien wie etwa der Expression glattmuskulären Gewebes bliebe hingegen allein pathologischen Fragestellungen vorbehalten.

4.4 Magen- und Dünndarm-GIST

An dieser Stelle wird kurz auf die Vergleichsgruppe der 976 Magen- und Dünndarm-GIST eingegangen. Da diese bereits in zahlreichen anderen Arbeiten umfänglich charakterisiert wurden, soll hier nur dargestellt werden, dass es sich um ein repräsentatives Vergleichskollektiv handelt.

Es findet sich ein mit der Literatur [97, 39] vergleichbares ausgeglichenes Geschlechterverhältnis, welches im Übrigen auch bei EGIST besteht (Verhältnis M:W 1:0,9). Das mediane Ersterkrankungsalter (67,9 Jahre [12,8 Jahre; 94,8 Jahre]) und die mediane Tumorgröße (4,0 cm [0,1cm; 32,0cm]) des Vergleichskollektivs stehen ebenfalls im Einklang mit aus der Literatur bekannten Werten [115, 154, 155].

In der Histomorphologie zeigt sich eine deutliche Prädominanz des Spindelzelltyps (692/780 d.h. 88,7%), sowie ein nahezu hundertprozentige c-Kit-Positivität. Dies bestätigt sich in der Literatur [10, 155]. Es findet sich häufig Positivität für die Marker CD34 (89,5%), Vimentin (96,7%) und DOG-1 (98,1%), während Positivität für Aktin (36,2%), Desmin (14,1%) und S-100 (16,0%) weniger häufig vorkommt. Auch hier finden sich ähnliche Werte in der Literatur [10, 104, 155]. In der Genetik sind in den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit wie in der Literatur c-kit-Mutationen vorherrschend (70,9% in den eigenen Ergebnissen im Vergleich zu 64,2 – 85,5% in der Literatur [5, 25, 148]). Der Wildtyp findet sich mit einem Anteil von 8,4% und ist damit den Angaben aus der Literatur entsprechend [10].

Neben der Tumorgröße ist die Mitoserate (in den eigenen Ergebnissen median 2,0/50 HPF [0,0/50 HPF; 500,0/50 HPF]) ein wichtiger Risikoprädiktor für GIST. Laut Mietinnen et al. (2006) [96] ist eine Mitoserate von <5/50 HPF insbesondere bei Magen-GIST mit einer geringeren Malignität verbunden, wenn die Tumorgröße gleichzeitig unter 10 cm liegt. Die Kombination einer Tumorgröße von kleiner 5 cm und einer Mitoserate von <5/50 HPF bei Dünndarm-GIST spricht ebenfalls für ein geringes Malignitätspotential [96]. Die medianen Werte der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit (Tumorgröße 4,0 cm [0,1cm; 32,0cm]; Mitoserate 2,0/50 HPF [0,0/50 HPF; 500,0/50 HPF]) sprechen also insgesamt für ein weniger malignes Verhalten der Magen- und Dünndarm-GIST des Vergleichskollektivs.

In den angewendeten Risikoklassifikationssystemen (Fletcher et al., Mietinnen et al. (2006), Hornick et al., Joensuu und Huang et al.) wurden 66,5 bis 86,6% der Vergleichsgruppe als Non-High-Risk-GIST eingestuft.

Die Therapie von GIST besteht in der kompletten chirurgischen Resektion sowie bei Bedarf einer adjuvanten oder neoadjuvanten TKI-Therapie [10, 77]. Bei Patienten, bei denen eine Operation nicht durchführbar ist, kann auch eine alleinige TKI-Therapie implementiert werden [10, 77].

In den eigenen Ergebnissen finden sich bezüglich des Therapieansatzes keine signifikanten Unterschiede zwischen EGIST und Magen- und Dünndarm-GIST. Jeweils über 90,0% der Patienten wurden operativ behandelt und 16,6% (Magen- und Dünndarm-GIST) bzw. 17,3% (EGIST) erhielten eine TKI-Therapie. Die alleinige TKI-Therapie wurde in beiden Gruppen eher selten eingesetzt (bei 3,5% der EGIST und 0,4% der Magen- und Dünndarm-GIST).

In der Literatur wurde der Nutzen sowohl der neoadjuvanten als auch der adjuvanten TKI-Therapie bei GIST allgemein gezeigt. Stiekema et al. (2013) untersuchte den Effekt von

neoadjuvantem Imatinib und zeigte, dass dies zu einer deutlichen präoperativen Reduktion der Tumorgröße führe [149]. Desgleichen zeigten De Matteo et al. (2009) in einer placebokontrollierten Studie, dass eine adjuvante TKI-Therapie zu einem längeren rezidivfreien Überleben führe [27]. Auch bei Joensuu et al. (2012) zeigte sich in einer Studie mit 382 GIST eine Verlängerung des DFS durch Anwendung einer 3-jährigen adjuvanten Imantinib-Therapie [66]. Der Nutzen einer TKI-Therapie bei GIST, welche allein durch Resektion nicht ausreichend behandelbar sind, wird also deutlich.

Die chirugische Therapie von Magen-GIST ist Gegenstand intensiver wissenschaftlicher Untersuchung. Laut einiger Studien sind insbesondere kleinere Magen-GIST in günstiger Lokalisation gut mit laparoskopischen Techniken behandelbar [157, 130]. Valle et al. (2013) gelang in einer Serie von 38 Magen-GIST eine R0-Resektionsrate mittels laparoskopischer Verfahren von 100%; Sexton et al. (2008) beschreibt die R0-Resektion mittels Laparoskopie in 98,4% von 61 Fällen [157, 143]. Es bleibt jedoch zu berücksichtigen, dass komplizierte GIST, bei denen eine R0-Resektion auch mittels offener Operation nicht sicher durchführbar erscheint, für ein laparoskopisches Verfahren kaum in Betracht gezogen werden. Somit wird eine Vorauswahl zugunsten unkompliziert resezierbarer GIST getroffen. Desgleichen ist in diesen Studien die zur Verfügung stehende Nachbeobachtungszeit oft relativ kurz (15 Monate [143] – ca. 3 Jahre [157, 130]), sodass ein Auftreten von Rezidiven möglicherweise nicht erfasst wurde. Dennoch stellt das laparoskopische Verfahren mit geringerer Invasivität und Komplikationsrate bei vielen Magen-GIST eine sehr gute Alternative zur offenen Operation dar.

Das Outcome war, bei einer vergleichsweise langen medianen Nachbeobachtungszeit von 51,0 Monaten, gegenüber EGIST günstig: Lediglich 8,0% der Magen- und Dünndarm-GIST-Patienten verstarben an ihrem Tumor (zum Vergleich: Bei den EGIST waren es 27,1%, $p<0,001$, Chi-Quadrat-Test). Tatsächlich lag der tumorbedingte Exitus letalis lediglich bei einem Drittel aller Todesfälle im Kollektiv der Magen- und Dünndarm-GIST, wohingegen bei EGIST der Exitus letalis nahezu immer tumorbedingt war (in den eigenen Ergebnissen bei 36 von 39 verstorbenen Patienten). Dies war auch in der Überlebenszeitanalyse nach Kaplan und Meier gut zu beobachten: Während bei Magen- und Dünndarm-GIST das 5-Jahres-DSS bei 91,0% lag, sank das OS nach 5 Jahren auf 77,0% ab.

Ein Auftreten von Rezidiven und Metastasen fand sich bei Magen- und Dünndarm-GIST häufiger als der tumorbedingte Exitus letalis (16,2%), jedoch seltener als bei EGIST ($p=0,024$, Chi-Quadrat-Test). Das disease-free-survival erschien bei Magen- und

Dünndarm-GIST ebenfalls günstig, es betrug nach einem Jahr 88,0% und nach 5 Jahren 83,0%.

Die Zusammensetzung und Charakteristika der Kontrollgruppe spiegeln den Kenntnisstand zu Magen- und Dünndarm-GIST in der Literatur wieder. Es dient als ein repräsentatives Kollektiv konventioneller GIST zum Vergleich mit EGIST.

5 Zusammenfassung

Extragastrointestinale Stromatumoren (EGIST) sind eine seltene Subgruppe von GIST (gastrointestinale Stromatumoren). In der vorliegenden Arbeit wurden insgesamt 133 EGIST, bestehend aus 110 in der Literatur beschriebenen und 23 aus dem Ulmer-GIST-Register bereitgestellten EGIST-Patienten, einem Vergleichskollektiv aus 976 Magen- und Dünndarm-GIST gegenüberstellend evaluiert. Verglichen wurden Erkrankungsalter, Tumorgröße bei Erstdiagnose, Mitoserate, Histomorphologie, immunhistochemische Marker, genetisches Profil, Therapie und Outcome. Zur weiteren Differenzierung wurde das Kollektiv der EGIST in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation in 6 Subkollektive eingeteilt: Omentale, mesenteriale, peritoneale, retroperineale, Becken- und sonstige EGIST. Aufgrund augenfälliger Unterschiede erfolgten statistische Vergleiche omentaler und mesenterialer EGIST mit den EGIST der übrigen Subgruppen sowie retroperitonealer EGIST mit den EGIST der übrigen Subgruppen. Darüber hinaus erfolgten Vergleiche zwischen omentalen und mesenterialen EGIST und von omentalen EGIST mit Magen-GIST sowie von mesenterialen EGIST mit Dünndarm-GIST um die Thesen aus der Literatur, dass diese Vergleichspaare jeweils gleichartig seien, an einem großen Kollektiv zu analysieren und evaluieren. Nach unserem Kenntnisstand wurde in der vorliegenden Arbeit zum ersten Mal eine Evaluation mit mehr als 100 EGIST-Patienten durchgeführt.

Häufige EGIST-Lokalisationen sind das Omentum (24,2%), die Mesenterien (14,8%) und das Retroperitoneum (20,3%). Darüber hinaus treten EGIST an einer Vielzahl extragastrointestinaler Lokalisationen auf.

Im Ergebnis fand sich zu mehreren Merkmalen ein signifikanter Unterschied zwischen EGIST und Magen-GIST. So betreffen EGIST häufiger jüngere Patienten, die Tumoren sind bei Diagnosestellung größer und ihr Outcome zeigt sich im Vergleich zu Magen- und Dünndarm-GIST ungünstiger. Dabei scheint die Tumorgröße die schlechtere Prognose wesentlicher zu beeinflussen als die Mitoserate. Signifikante Unterschiede bezüglich Histomorphologie (häufigeres Auftreten des epitheloiden und gemischten Zelltyps), Immunhistochemie (häufigere c-Kit-Negativität) und Mutationsstatus (häufigeres Vorkommen des Wildtyps) unterstreichen die Andersartigkeit der EGIST.

Teilweise zeigen EGIST bestimmter Lokalisationen charakteristische Eigenschaften, welche sie von anderen EGIST abgrenzen. So fällt bei omentalen und mesenterialen EGIST ein signifikant selteneres Auftreten von Rezidiven und Metastasen im Vergleich zu

anderen EGIST auf. Daneben findet sich bei omentalen und mesenterialen EGIST häufiger der epitheloide oder gemischte Zelltyp sowie platelet-derived-growth-factor alpha(PDGFRα)-Mutationen und zumindest bei omentalen EGIST eine häufigere c-Kit-Negativität. Diese Koinzidenz könnte die im Vergleich zu anderen EGIST etwas günstigere Prognose der omentalen und mesenterialen EGIST erklären.

Demgegenüber findet sich bei retroperitonealen EGIST ein tumorbedingter Exitus letalis von 50,0%, was wiederum mit einem häufigen Auftreten des Wildtyps einhergeht, welcher in der Literatur mit einer schlechteren Prognose assoziiert beschrieben wird. Jedoch ergeben sich bezüglich disease-specific survival (DSS), overall survival (OS) und disease-free-survival (DFS) für retroperitoneale EGIST im Vergleich zu anderen EGIST keine signifikanten Unterschiede. Darüber hinaus erhielt kein Patient mit retroperitonealem EGIST eine Tyrosinkinaseinhibitor(TKI)-Therapie. Dies könnte ebenfalls der Grund für das häufige tumorbedingte Versterben sein.

Die These der Gleichartigkeit von omentalen EGIST und Magen-GIST einerseits sowie von mesenterialen EGIST und Dünndarm-GIST andererseits konnte in der vorliegenden Arbeit leider nicht bestätigt werden. Omentale bzw. mesenteriale EGIST sind im Vergleich zu Magen- bzw. Dünndarm-GIST größer, zeigen häufiger den epitheloiden oder gemischten Zelltyp, sind häufiger c-Kit-negativ und mit einer schlechteren Prognose vergesellschaftet.

Zwischen omentalen und mesenterialen EGIST finden sich dem gegenüber nahezu keine signifikanten Unterschiede.

Eine These aus der Literatur, derzufolge „sogenannte EGIST“ eine Extremform konventioneller GIST darstellen, welche den Kontakt zum GI-Trakt verloren hätten, bzw. bei denen es sich um Metastasen unerkannter Primarii handele, kann in der vorliegenden Arbeit weder bestätigt noch widerlegt werden. Die dargestellten Daten zeigen für EGIST im Vergleich zu Magen- und Dünndarm-GIST unterschiedliche Charakteristika. Diese Unterschiedlichkeit gilt es klinisch-therapeutisch zu berücksichtigen. Ob weitere Differenzierungen therapeutisch und prognostisch relevant wären, bleibt offen.

Wie in der vorliegenden Arbeit deutlich wird, bleiben für die Entität EGIST noch viele Fragen offen. Eine umfassendere Charakterisierung im Hinblick auf Symptomatik, klinischen Verlauf und operative Therapie sowie die Erarbeitung einer speziell auf EGIST ausgerichtete Risikoklassifikation wären z.B. Ziele weiterführender Arbeiten.

6 Literaturverzeichnis

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

[2] Agaimy A, Wünsch PH, Dirnhofer S, Bihl MP, Terracciano LM, Tornillo L: Microscopic gastro-intestinal stromal tumors in esophageal and intestinal surgical resection specimens: a clinicopa-thologic, immunohistochemical, and molecular study of 19 lesions. Am J Surg Pathol 2008 32: 867-873

[3] Ahmadi O, de L Nicholson M, Gould ML, Mitchell A, Stringer MD: Interstitial cells of Cajal are present in human extrahepatic bile ducts. J Gastroenterol Hepatol 2010 25: 277–285

[4] Alkhatib L, Albtoush O, Bataineh N, Gharaibeh K, Matalka I, Tokuda Y. Extragastrointestinal Stromal Tumor (EGIST) in the abdominal wall: Case report and literature review. Int J Surg Case Rep 2011 2: 253–255

[5] Andersson J, Bumming P, Meis-Kindblom JM et al. Gastrointestinal stromal tumors with KIT exon 11 deletions are associated with poor prognosis. Gastroenterology 2006 130: 1573–1581

[6] Andersson J, Sihto H, Meis-Kindblom JM, Joensuu H, Nupponen N, Kindblom L-G: NF1-associated gastrointestinal stromal tumors have unique clinical, phenotypic, and genotypic characteristics. Am J Surg Pathol 2005 29: 1170-1176

[7] Antonescu CR: Gastrointestinal stromal tumor (GIST) pathogenesis, familial GIST, and animal models. Semin Diagn Pathol 2006 23: 63-69

[8] Attili SV, Ananda BB, Mandapal T, Anjaneyulu V, Sinha S, Reddy OC: Factors Influencing Progression-Free Survival in Gastrointestinal Stromal Tumors With Special Reference to Pathologic Features, Cytogenetics, and Radiologic Response. Gastrointest Cancer Res 2011 4: 173–177

[9] Bachet JB, Tabone-Eglinger S, Dessaux S, Besse A, Brahimi-Adouane S, Emile JF, Blay JY, Alberti L: Gene Expression Patterns of Hemizygous and Heterozygous KIT Mutations Suggest Distinct Oncogenic Pathways: A Study in NIH3T3 Cell Lines and GIST Samples. PLoS One 2013 8: (online publiziert, 17 Seiten)

[10] Bareck E, Ba-Ssalamah A, Brodowicz T, Eisterer W, Häfner M, Högenauer C, Kastner U, Kühr T, Längle F, Liegl-Atzwanger B, Schoppmann SF, Widmann G, Wrba F, Zacherl J, Ploner F: Gastrointestinal stromal tumors: diagnosis, therapy and follow-up care in Austria. Wien Med Wochenschr 2013 163: 137-152

[11] Bareck E, Längle F, Zacherl J: Surgical treatment of gastrointestinal stromal tumors. Wien Med Wochenschr 2009 159: 393-398

[12] Barros A, Linhares E, Valadão M, Gonçalves R, Vilhena B, Gil C, Ramos C: Extragastrointestinal stromal tumors (EGIST): a series of case reports. Hepatogastroenterology 2011 58: 865-868

[13] Beadling C, Patterson J, Justusson E, Nelson D, Pantaleo MA, Hornick JL, Chacón M, Corless CL, Heinrich MC: Gene expression of the IGF pathway family distinguishes subsets of gastrointestinal stromal tumors wild type for KIT and PDGFRA. Cancer Med 2013 2: 21-31

[14] Blay P, Astudillo A, Buesa JM, Campo E, Abad M, García-García J, Miquel R, Marco V, Sierra M, Losa R, Lacave A, Braña A, Balbín M, Freije JMP: Protein kinase C theta is highly expressed in gastrointestinal stromal tumors but not in other mesenchymal neoplasias. Clin Cancer Res 2004 10: 4089-4095

[15] Bullock TE, Wen B, Marley SB,Gordon MY: Potential of CD34 in the regulation of symmetrical and asymmetrical divisions by hematopoietic progenitor cells. Stem Cells 2007 25: 844-851

[16] Burger H, den Bakker MA, Kros JM, van Tol H, de Bruin AM, Oosterhuis W, van den Ingh HFGM, van der Harst E, de Schipper HP, Wiemer EAC, Nooter K: Activating mutations in c-kit and PDGFRα are exclusively found in gastrointestinal stromal tumors and not in other tumors overexpressing these imatinib mesylate target genes. Cancer Biol Ther 2005 4: 1270-1274

[17] Bussolati G: Of GISTs and EGISTs, ICCs and ICs. Virchows Arch 2005 447: 907-908

[18] Camargo MA, Boin I, Mainnardi JP, de Lourdes M, Ayrizono S, Coy CS, Leonardi MI, Meirelles L, Leonardi LS, Escanhoela CA: Extragastrointestinal stromal tumor and liver transplantation: case report and review. Transplant Proc 2008 40: 3781-3783

[19] Casali PG, Jost L, Reichardt P, Schlemmer M, Blay JY: Gastrointestinal stromal tumors: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2008 19: 35-38

[20] Casali PG, Jost L, Reichardt P, Schlemmer M, Blay JY: Gastrointestinal stromal tumours: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2009 20: 64-67

[21] Casella C, Villanacci V, D'Adda F, Codazzi M, Salerni B: Primary Extra-gastrointestinal Stromal Tumor of Retroperitoneum. Clin Med Insights Oncol 2012 6: 189-197

[22] Castillo-Sang M, Mancho S, Tsang AW, Gociman B, Almaroof B, Ahmed MY: A malignant omental extra-gastrointestinal stromal tumor on a young man: a case report and review of the literature. World J Surg Oncol 2008 6: 50 (online publiziert, 6 Seiten)

[23] Chompret A, Kannengiesser C, Barrois M, Terrier P, Dahan P, Tursz T, Lenoir GM, Paillerets BB-D: PDGFRA germline mutation in a family with multiple cases of gastrointestinal stromal tumor. Gastroenterology 2004 126: 318-321

[24] Corless CL, Schroeder A, Griffith D, Town A, McGreevey L, Harrell P, Shiraga S, Bainbridge T, Morich J,Heinrich MC: PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumors: frequency, spectrum and in vitro sensitivity to imatinib. J Clin Oncol 2005 23: 5357-5364

[25] Debiec-Rychter M, Sciot R, Le Cesne A et al.: KIT mutations and dose selection for imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors. Eur J Cancer 2006 42: 1093–1103

[26] Dedemadi G, Georgoulis G, Kontopanos D, Anagnostou E, Morphopoulos G, Emile JF, Christopoulos C: Extragastrointestinal stromal tumors of the omentum: review apropos of a case with a novel gain-of-function KIT mutation. J Gastrointest Cancer 2009 40: 73-78

[27] Dematteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, Maki RG, Pisters PW, Demetri GD, Blackstein ME, Blanke CD, von Mehren M, Brennan MF, Patel S, McCarter MD, Polikoff JA, Tan BR, Owzar K: Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tu-mour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2009 373: 1097-1104

[28] DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, Mudan SS, Woodruff JM, Brennan MF: Two hundred gas-trointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. Ann Surg 2000 231: 51-58

[29] Demetri GD, Benjamin RS, Blanke CD, Blay JY, Casali P, Choi H, Corless CL, Debiec-Rychter M, DeMatteo RP, Ettinger DS, Fisher GA, Fletcher CD, Gronchi A, Hohenberger P, Hughes M, Joensuu H, Judson I, Le Cesne A, Maki RG, Morse M, Pappo AS, Pisters PW, Raut CP, Reichardt P, Tyler DS, Van den Abbeele AD, von Mehren M, Wayne JD, Zalcberg J (2007): NCCN Task Force report: management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST)--update of the NCCN clinical practice guidelines. J Natl Compr Canc Netw 2005 5: 1-29

[30] Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, Blackstein ME, Shah MH, Verweij J, McArthur G, Judson IR, Heinrich MC, Morgan JA, Desai J, Fletcher CD, George S, Bello CL, Huang X, Baum CM, Casali PG: Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. Lancet 2006 368: 1329-1338

[31] Diamond T, Danton MH, Parks TG: Smooth muscle tumours of the alimentary tract. Ann R Coll Surg Engl 1990 72: 316-320

[32] Dirnhofer S, Leyvraz S: Current standards and progress in understanding and treatment of GIST. Swiss Med Wkly 2009 139: 90-102

[33] Downs-Kelly E, Rubin BP: Gastrointestinal stromal tumors: molecular mechanisms and targeted therapies. Patholog Res Int 2011 (online publiziert, 7 Seiten)

[34] Druker BJ, Lydon NB: Lessons learned from the development of an abl tyrosine kinase inhibitor for chronic myelogenous leukemia. J Clin Invest 2000 105: 3-7

[35] Duensing A, Joseph NE, Medeiros F, Smith F, Hornick JL, Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD, Fletcher CDM, Fletcher JA: Protein Kinase C theta (PKCtheta) expression and constitutive activation in gastrointestinal stromal tumors (GISTs). Cancer Res 2004 64: 5127--5131

[36] Emory TS, Sobin LH, Lukes L, Lee DH, O'Leary TJ: Prognosis of gastrointestinal smooth muscle (stromal) tumors: dependence on anatomic site. Am J Surg Pathol 1999 23: 82-87

[37] Ennis B, Valverius E, Bates S, Lippman M, Bellot F, Kris R, Schlessinger J, Masui H, Goldenberg A, Mendelsohn J,Dickson R: Anti-epidermal growth factor receptor antibodies inhibit the autocrine-stimulated growth of MDA-468 human breast cancer cells. Mol Endocrinol 1989 3: 1830–1838

[38] Erlandson RA, Klimstra D, Woodruff JM: Subclassification of gastrointestinal stromal tumors based on evaluation by electron microscopy and immunohistochemistry. Ultrastruct Pathol 1996 20: 373–393

[39] Fagkrezos D, Touloumis Z, Giannila M, Penlidis C, Papaparaskeva K, and Triantopoulou C: Extra-gastrointestinal stromal tumor of the omentum: a rare case report and review of the literature. Rare Tumors 2012 4: 141-144

[40] Ferchichi L, Kourda N, Zermani R, Aouem J, Zaouche A, Abdjellil Z, Najah N, Baltagi Ben Jilani S: Extragastrointestinal stromal tumors: a report of 4 cases. Ann Chir 2006 131: 271-275

[41] Fletcher CDM, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, Miettinen M, O'Leary TJ, Remotti H, Rubin BP, Shmookler B, Sobin LH,Weiss SW: Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. Hum Pathol 2002 33: 459-465

[42] Foster R, Solano S, Mahoney J, Fuller A, Oliva E, Seiden MV: Reclassification of a tubal leiomyosarcoma as an eGIST by molecular evaluation of c-KIT. Gynecol Oncol 2006 101: 363-366

[43] Franzini C, Alessandri L, Piscioli I, Donato S, Faraci R, Morelli L, Del Nonno F, Licci S: Extra-gastrointestinal stromal tumor of the greater omentum: report of a case and review of the literature. World J Surg Oncol 2008 6: 25 (online publiziert, 5 Seiten)

[44] Frilling A, Malago M, Testa G, Schleyer E, Grabellus F, Kronenberger R, Li J, Broelsch CE: Liver transplantation for metastasized extragastrointestinal stromal tumor: a case report and an overview of literature. Transplant Proc 2010 42: 3843-3848

[45] Gao YN, Jiang GQ, Liu JX, Tang WS, Chen LZ: Preoperational misdiagnosis of extragastrointestinal stromal tumors as ovarian cancer: report of three cases with literature review. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi 2005 40: 339-341

[46] George S, Blay JY, Casali P, Le Cesne A, Morgan JA, Pokela J: Continuos daily dosing (CDD) of sunitib malate (SU) compares favorably with intermittendt dosing in pts with advanced GIST. J Clin Oncol 2007 25: 10015

[47] Giamas G, Man YL, Hirner H, Bischof J, Kramer K, Khan K, Lavina Ahmed SS, Stebbing J, Knippschild U: Kinases as targets in the treatment of solid tumors. Cell Signal 2010 22: 984-1002

[48] Giuly JA, Picand R, Giuly D, Monges B,Nguyen-Cat R: Von Recklinghausen disease and gastrointestinal stromal tumors. Am J Surg 2003 185: 86-87

[49] Goettsch WG, Bos SD, Breekveldt-Postma N, Casparie M, Herings RM, Hogendoorn PC: Incidence of gastrointestinal stromal tumours is underestimated: results of a nation-wide study. Eur J Cancer 2005 41: 2868-2872

[50] Gözükara I, Dilek TU, Durukan H, Düsmez Apa D, Kabil Kucur S, Dilek S: Extragastrointestinal Stromal Tumor during Pregnacy. Case Rep Obstet Gynecol 2012 (online publiziert, 3 Seiten)

[51] Gong L, Li YH, Wang J, Liu XY, Zhang W: c-KIT gene mutation and clonal origin of multiple gastrointestinal stromal tumors occurring in the peritoneum. Mol Med Report 2009 2: 999-1004

[52] Goukassian ID, Kussman SR, Toribio Y, Rosen JE: Secondary recurrent multiple EGIST of the mesentary: A case report and review of the literature. Int J Surg Case Rep 2012 3: 463-466

[53] Gun BD, Gun MO, Karamanoglu Z: Primary stromal tumor of the omentum: Report of a case. Surg Today 2006 36: 994-996

[54] Hassan I, You YN, Shyyan R, Dozois EJ, Smyrk TC, Okuno SH, Schleck CD, Hodge DO, Donohue JH: Surgically managed gastrointestinal stromal tumors: a comparative and prognostic analysis. Ann Surg Oncol 2008 15: 52-59

[55] Heinrich MC , Corless CL, Demetri GD, Blanke CD, von Mehren M, Joensuu H: Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. J Clin Oncol 2003 21: 4342–4349

[56] Heinrich MC, Corless CL, Duensing A, McGreevey L, Chen C-J, Joseph N, Singer S, Griffith DJ, Haley A, Town A, Demetri GD, Fletcher CDM, Fletcher JA: PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. Science 2003 299: 708-710

[57] Heinrich MC, Owzar K, Corless CL, Hollis D, Borden EC, Fletcher CD: Correlation of kinase genotype and clinical outcome in the North American Intergroup Phase III Trial of imatinib mesylate for treatment of advanced gastrointestinal stromal tumor: CALGB 150105 Study by Cancer and Leukemia Group B and Southwest Oncology Group. J Clin Oncol 2008 26: 5360–5367

[58] Heinrich MC, Rubin BP, Longley BJ, Fletcher JA: Biology and genetic aspects of gastrointestinal stromal tumors: KIT activation and cytogenetic alterations. Hum Pathol 2002 33: 484-495

[59] Hinescu ME, Ardeleanu C, Gherghiceanu M, Popescu L: Interstitial Cajal like cells in human gallbladder. J Mol Histol 2007 38:275–284

[60] Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, Hashimoto K, Nishida T, Ishiguro S, Kawano K, Hanada M, Kurata A, Takeda M, Tunio GM, Matsuzawa Y, Kanakura Y, Shinomura Y, Kitamura Y: Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. Science 1998 279: 577-580

[61] Hornick JL, Fletcher CD: The role of KIT in the management of patients with gastrointestinal stromal tumors. Hum Pathol 2007 38: 679-687

[62] Hou YY, Sun MH, Wei YK, Tan YS, Lu XY, Wang J, Zhu XZ, Zheng AH: Clinicopathological, immunohistochemical and molecular genetic study of intra-abdomen extra-gastrointestinal stromal tumors. Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi. 2003 32: 422-426

[63] Huang H-Y, Li C-F, Huang W-W, Hu T-H, Lin C-N, Uen Y-H, Hsiung C-Y,Lu D: A modification of NIH consensus criteria to better distinguish the highly lethal subset of primary localized gastrointestinal stromal tumors: a subdivision of the original high-risk group on the basis of outcome. Surgery 2007 141: 748-756

[64] Jiang XL, Yang H, Li K, Dong DD, Xu Y, Li FH: Expression of DOG-1 in gastrointestinal stromal tumor and its diagnostic application. Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi. 2011 40: 315-318

[65] Joensuu H, De Braud F, Coco P, De Pas T, Putzu C, Spreafico C, Bono P, Bosselli S, Jalava T, Laurent D, Casali PG: Phase II, open-label study of PTK787/ZK222584 for the

treatment of metastatic gastrointestinal stromal tumors resistant to imatinib mesylate. Ann Oncol 2008 19: 173-177

[66] Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K, Hartmann JT, Pink D, Schütte J, Ramadori G, Hohenberger P, Duyster J, Al-Batran SE, Schlemmer M, Bauer S, Wardelmann E, Sarlomo-Rikala M, Nilsson B, Sihto H, Monge OR, Bono P, Kallio R, Vehtari A, Leinonen M, Alvegard T, Reichardt P: One vs Three Years of Adjuvant Imatinib for Operable Gastrointestinal Stromal Tumor. JAMA 2012 307: 1265-1272

[67] Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M, Andersson LC, Tervahartiala P, Tuveson D, Silberman S, Capdeville R, Dimitrijevic S, Druker B,Demetri GD: Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. N Engl J Med 2001 344: 1052-1056

[68] Kang SH, Kim MJ, Park MG, Park HS, Moon DG, Sung DJ, Kim HC, Chae YS, Cheon J, Kim JJ: Extragastrointestinal stromal tumor presenting as a scrotal mass: an unusual case. Asian J Androl 2007 9: 275-29

[69] Kara T, Serinsoz E, Arpaci RB, Gubur O, Orekici G, Ata A, Colak T, Arican A: Contribution of DOG1 expression to the diagnosis of gastrointestinal stromal tumors. Pathol Res Pract. 2013 209: 413-417

[70] Kasper B, Fruehauf S, Schiedlmeier B, Buchdunger E, Ho AD, Zeller WJ: Favorable therapeutic index of a p210(BCR-ABL)-specific tyrosine kinase inhibitor; activity on lineage-committed and primitive chronic myelogenous leukemia progenitors. Cancer Chemother Pharmacol 1999 44: 433-438

[71] Kim JH, Boo YJ, Jung CW, Park SS, Kim SJ, Mok YJ, Kim SD, Chae YS, Kim CS: Multiple malignant extragastrointestinal stromal tumors of the greater omentum and results of immunohistochemistry and mutation analysis: a case report. World J Gastroenterol 2007 13: 3392-3395

[72] Kim HH, Koh YS, Park EK, Seoung JS, Hur YH, Kim JC, Cho CK, Kim HJ: Primary extragastrointestinal stromal tumor arising in the pancreas: report of a case. Surg Today 2012 42: 386-390

[73] Kim KH, Nelson SD, Kim DH, Choi KU, Kim SJ, Min KW, Jang KS, Paik SS, Oh YH, Chae SW, Sohn JH, Kim HJ, Cho YK, Kim BI, Park DI, Sohn CI, Oh S, Choi SH, Choi YJ, Woo HY, Park YL, Park SJ, Lee SH, Ryu S, DO SI, Kang G, Kim K, Cho YH, Pyo JS: Diagnostic relevance of overexpressions of PKC-θ and DOG-1 and KIT/PDGFRA gene mutations in extragastrointestinal stromal tumors: a Korean six-centers study of 28 cases. Anticancer Res 2012 32: 923-937

[74] Kinoshita K, Hirota S, Isozaki K, Ohashi A, Nishida T, Kitamura Y, Shinomura Y, Matsuzawa Y: Absence of c-kit gene mutations in gastrointestinal stromal tumours from neurofibromatosis type 1 patients. J Pathol 2004 202: 80-85

[75] Kitamura Y, Hirotab S: Kit as a human oncogenic tyrosine kinase. Cell Mol Life Sci 2004 61: 2924-2931

[76] Kolarík J, Drápela J: Extragastrointestinal stromal tumor (EGIST)-a case review. Rozhl Chir 2012 91: 241-245

[77] Kramer, K: Prognosefaktoren Gastrointestinaler Stromatumoren: kumulative Habilitationsschrift der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm, 2010

[78]Kramer K, Hasel C, Aschoff AJ, Henne-Bruns D, Wuerl P: Multiple gastrointestinal stromal tumors and bilateral pheochromocytoma in neurofibromatosis. World J Gastroenterol 2007 13: 3384-3387

[79] Kramer K, Schmieder M, Wolf S, Danner B, Stoehr S, Knippschild U, Barth T, Hasel C, Henne-Bruns D: P16 differenziert high-risk GIST und ist ein Prädiktor für ungünstiges Outcome. Chirurgisches Forum und DGAV Forum 2009 38: 119-122

[80] Kramer K, Würl P: Chirurgische Therapie Gastrointestinaler Stromatumoren. Verdauungskrankheiten 2007: 25: 127-133

[81] Lam MM, Corless CL, Goldblum JR, Heinrich MC, Downs-Kelly E, Rubin BP: Extragastrointestinal stromal tumors presenting as vulvovaginal/rectovaginal septal masses: a diagnostic pitfall. Int J Gynecol Pathol 2006 25: 288-292

[82] Langer C, Gunawan B, Schuler P, Huber W, Fuzesi L, Becker H: Prognostic factors influenc-ing surgical management and outcome of gastrointestinal stromal tumours. Br J Surg 2003 90: 332-339

[83] Lasota J, Stachura J,Miettinen M: GISTs with PDGFRA exon 14 mutations represent subset of clinically favorable gastric tumors with epithelioid morphology. Lab Invest 2006 86: 94-100

[84] Lasota J, Wozniak A, Sarlomo-Rikala M, Rys J, Kordek R, Nassar A, Sobin LH, Miettinen M: Mutations in exons 9 and 13 of KIT gene are rare events in gastrointestinal stromal tumors. A study of 200 cases. Am J Pathol 2000 157: 1091-1095

[85] Li ZY, Huan XQ, Liang XJ, Li ZS, Tan AZ: Clinicopathological and immunohistochemical study of extra-gastrointestinal stromal tumors arising from the omentum and mesentery. Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi 2005 34: 11-14

[86] Liao JM, Mayer WA, Kim MM, Link RE: Robot-assisted laparoscopic excision of a pelvic extragastrointestinal stromal tumor: a case report and literature review. Can J Urol 2011 18: 5731-5734

[87] Long KB, Butrynski JE, Blank SD, Ebrahim KS, Dressel DM, Heinrich MC, Corless CL, Hornick JL: Primary extragastrointestinal stromal tumor of the pleura: report of a unique case with genetic confirmation. Am J Surg Pathol 2010 34: 907-912

[88] Lux ML, Rubin BP, Biase TL, Chen CJ, Maclure T, Demetri G, Xiao S, Singer S, Fletcher CD, Fletcher JA: KIT extracellular and kinase domain mutations in gastrointestinal stromal tumors. Am J Pathol 2000 156: 791-795

[89] Maertens O, Prenen H, Debiec-Rychter M, Wozniak A, Sciot R, Pauwels P, De Wever I, Vermeesch J, de Raedt T, De Paepe A, Speleman F, van Oosterom A, Messiaen L,Legius E: Molecular pathogenesis of multiple gastrointestinal stromal tumors in NF1 patients. Hum Mol Genet 2006 15: 1015-1023

[90] MacLeod CB, Tsokos M: Gastrointestinal autonomic nerve tumor. Ultrastruct Pathol 1991 15: 49-55

[91] Mahdaoui S, Hissane EM, Oubaid B, Hermas S, Noun M, Samouh N, Essodegui F: Pregnancy and extra-gastrointestinal stromal tumor: An exceptional association. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2012 41: 485-488

[92] Medeiros F, Corless CL, Duensing A, Hornick JL, Oliveira AM, Heinrich MC, Fletcher JA, Fletcher CDM: KIT-negative gastrointestinal stromal tumors: proof of concept and therapeutic implications. Am J Surg Pathol 2004 28: 889-894

[93] Miettinen M, Fetsch JF, Sobin LH, Lasota J: Gastrointestinal stromal tumors in patients with neurofibromatosis 1: a clinicopathologic and molecular genetic study of 45 cases. Am J Surg Pathol 2006 30: 90-96

[94] Miettinen M, Kopczynski J, Makhlouf HR, Sarlomo-Rikala M, Gyorffy H, Burke A, Sobin LH, Lasota J: Gastrointestinal stromal tumors, intramural leiomyomas, and leiomyosarcomas in the duodenum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 167 cases. Am J Surg Pathol 2003 27: 625-641

[95] Miettinen M, Lasota J: Gastrointestinal stromal tumors-definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. Virchows Arch 2001 438: 1-12

[96] Miettinen M, Lasota J: Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. Semin Diagn Pathol 2006 23: 70-83

[97] Miettinen M, Lasota J: Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. Arch Pathol Lab Med 2006 130: 1466-1478

[98] Miettinen M, Lasota J: KIT (c-Kit): a review on expression in normal and neoplastic tissues, and mutations and their clinicopathologic correlation. Appl Immunohistochem Mol Morphol 2005 13: 205-220

[99] Miettinen M, Makhlouf H, Sobin LH, Lasota J: Gastrointestinal stromal tumors of the jejunum and ileum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 906 cases before imatinib with long-term follow-up. Am J Surg Pathol 2006 30: 477-489

[100] Miettinen M, Monihan J, Sarlomo-Rikala M, Kovatich Carr, N, Emory T, Sobin L: Gastrointestinal Stromal Tumors/Smooth Muscle Tumors (GISTs) Primary in the Omentum and Mesentery: Clinicopathologic and Immunohistochemical Study of 26 Cases. American Journal of Surgical Pathology 1999 23: 1109-1118

[101] Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Lasota J: Gastrointestinal stromal tumors: recent advances in understanding of their biology. Hum Pathol 1999 30: 1213-1220

[102] Miettinen M, Sobin LH, Lasota J: Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up. Am J Surg Pathol 2005 29: 52-68

[103] Miettinen M, Sobin LH, Lasota J: Gastrointestinal stromal tumors presenting as omental masses: a clinicopathologic analysis of 95 cases. Am J Surg Pathol 2009 33: 1267–1275.

[104] Miettinen M, Virolainen M, Sarlomo-Rikala M: Gastrointestinal stromal tumors-value of CD34 antigen in their identification and separation from true leiomyomas and schwannomas. Am J Surg Pathol 1995 19: 207-216

[105] Miettinen M, Wang ZF, Lasota J: DOG1 antibody in the differential diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a study of 1840 cases. Am J Surg Pathol 2009 33: 1401-1408

[106] Molina I, Seamon LG, Copeland LJ, Suarez A: Reclassification of leiomyosarcoma as an extra-gastrointestinal stromal tumor of the gynecologic tract. Int J Gynecol Pathol 2009 28: 458-63

[107] Montemurro M, Dirnhofer S, Borner M, Burkhard R, Demartines N, Furrer M: Diagnosis and treatment of GIST in Switzerland [Guidelines]. Schweiz Med Forum 2008 8: 544-549

[108] Mostafa RM, Moustafa YM, Hamdy H: Interstitial cells of Cajal, the Maestro in health and disease. World J Gastroenterol 2010 16: 3239-3248

[109] Motegi A, Sakurai S, Nakayama H, Sano T, Oyama T,Nakajima T: PKC theta, a novel immunohistochemical marker for gastrointestinal stromal tumors (GIST), especially useful for identifying KIT-negative tumors. Pathol Int 2005 55: 106-112

[110] Mouaqit O, Jahid A, Ifrine L, Omar El Malki H, Mohsine R, Mahassini N, Belkouchi A: Primary omental gastrointestinal stromal tumors. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2011 35: 590-593

[111] Mucciarini C, Rossi G, Bertolini F, Valli R, Cirilli C, Rashid I, Marcheselli L, Luppi G, Federico M: Incidence and clinicopathologic features of gastrointestinal stromal tumors. A population-based study. BMC Cancer 2007 7: 230 (online publiziert, 7 Seiten)

[112] Nakagawa M, Akasaka Y, Kanai T, Takabayashi T, Miyazawa N: Clinicopathological and immunohistochemical features of extragastrointestinal stromal tumors: report of two cases. Surg Today 2005 35: 336-340

[113] Neuhann TM, Mansmann V, Merkelbach-Bruse S, Klink B, Hellinger A, Höffkes HG, Wardelmann E, Schildhaus HU, Tinschert S: A novel germline KIT mutation (p.L576P) in a family presenting with juvenile onset of multiple gastrointestinal stromal tumors, skin hyperpigmentations, and esophageal stenosis. Am J Surg Pathol 2013 37: 898-905

[114] Nguyen SQ, Divino CM, Wang JL, Dikman SH: Laparoscopic management of gastrointestinal stromal tumors. Surg Endosc 2006 20: 713-716

[115] Nilsson B, Bümming P, Meis-Kindblom JM, Odén A, Dortok A, Gustavsson B, Sablinska K, Kindblom L-G: Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era--a population-based study in western Sweden. Cancer 2005 103: 821-829

[116] Nishida T, Hirota S: Biological and clinical review of stromal tumors in the gastrointestinal tract. Histol Histopathol 2000 15: 1293-1301

[117] Nishida T, Hirota S, Taniguchi M, Hashimoto K, Isozaki K, Nakamura H, Kanakura Y, Tanaka T, Takabayashi A, Matsuda H,Kitamura Y: Familial gastrointestinal stromal tumours with germline mutation of the KIT gene. Nat Genet 1998 19: 323-324

[118] Novitsky YW, Kercher KW, Sing RF, Heniford BT: Long-term outcomes of laparoscopic resec-tion of gastric gastrointestinal stromal tumors. Ann Surg 2006 243: 738-745

[119] Ogawa H, Gotoh K, Yamada T, Takahashi H, Ohigashi H, Nagata S, Tomita Y, Yano M, Ishikawa O: A Case of KIT-Negative Extra-Gastrointestinal Stromal Tumor of the Lesser Omentum. Case Rep Gastroenterol 2012 6: 375-380

[120] Ortiz-Rey JA, Fernández GC, Magdalena CJ, Alvarez C, Antón I, San Miguel P, de la Fuente A: Fine needle aspiration appearance of extragastrointestinal stromal tumor. A case report. Acta Cytol 2003 47: 490-494

[121] Ou Z, Cao Z, He Y, Tang D: Diagnosis and multimodal therapy for extragastrointestinal stromal tumor of the prostate: A case report. Exp Ther Med 2013 6: 378-380.

[122] Padhi S, Sarangi R, Mallick S: Pancreatic extragastrointestinal stromal tumors, interstitial Cajal like cells, and telocytes. JOP 2013 14: 1-14

[123] Patnayak R, Jena A, Parthasarathy S, Prasad PD, Reddy MK, Chowhan AK, Rukamangadha N, Phaneendra BV: Primary extragastrointestinal stromal tumors: a clinicopathological and immunohistochemical study - a tertiary care center experience. Indian J Cancer.2013 50: 41-45

[124] Pasku D, Karantanas A, Giannikaki E, Tzardi M, Velivassakis E, Katonis P: Bilateral gluteal metastases from a misdiagnosed intrapelvic gastrointestinal stromal tumor. World J Surg Oncol 2008 6: 139 (online publiziert, 6 Seiten)

[125] Pasternak A, Gajda M, Gil K, Matyja A, Tomaszewski KA, Walocha JA, Kulig J, Thor P: Evidence of interstitial Cajal-like cells in human gallbladder. Folia Histochem Cytobiol 2012 50: 581-585

[126] Peitsidis P, Zarganis P, Trichia H, Vorgias G, Smith JR, Akrivos T: Extragastrointestinal stromal tumor mimicking a uterine tumor. A rare clinical entity. Int J Gynecol Cancer 2008 18: 1115-1118

[127] Pinedo Moraleda F, Martínez González MA, Ballestín Carcavilla C, Vargas Castrillón J: Gastrointestinal autonomic nerve tumours: a case report with ultrastructural and immunohistochemical studies. Histopathology 1992 20: 323-329

[128] Pizzimbono CA, Higa E, Wise L: Leiomyoblastoma of the lesser sac: case report and review of the literature. Am Surg 1973 39: 692–699

[129] Popescu LM, Hinescu ME, Ionescu N, Ciontea SM, Cretoiu D, Ardelean C: Interstitial cells of Cajal in pancreas. J Cell Mol Med 2005 9: 169–190

[130] Pucci MJ, Berger AC, Lim PW, Chojnacki KA, Rosato EL, Palazzo F: Laparoscopic approaches to gastric gastrointestinal stromal tumors: an institutional review of 57 cases. Surg Endosc 2012 26: 3509-3514

[131] Rasmussen H, Rumessen JJ, Hansen A, Smedts F, Horn T: Ultrastructure of Cajal-like interstitial cells in the human detrusor. Cell Tissue Res 2009 335: 517–527

[132] Reith JD, Goldblum JR, Lyles RH, Weiss SW: Extragastrointestinal (soft tissue) stromal tumors: an analysis of 48 cases with emphasis on histologic predictors of outcome. Mod Pathol 2000 13: 577-585

[133] Roggin K, Posner M: Modern treatment of gastric gastrointestinal stromal tumors. World J Gastroenterol. 2012 18: 6720–6728

[134] Rubin BP, Heinrich MC, Corless CL: Gastrointestinal stromal tumour. Lancet 2007 369: 1731-1741

[135] Rubin BP, Singer S, Tsao C, Duensing A, Lux ML, Ruiz R, Hibbard MK, Chen CJ, Xiao

S, Tuveson DA, Demetri GD, Fletcher CD,Fletcher JA: KIT activation is a ubiquitous feature of gastrointestinal stromal tumors. Cancer Res 2001 61: 8118-8121

[136] Rubio J, Marcos-Gragera R, Ortiz MR, Miro J, Vilardell L, Girones J, Hernandez-Yague X, Codina-Cazador A, Bernado L, Izquierdo A, Colomer R: Population-based incidence and survival of gastrointestinal stromal tumours (GIST) in Girona, Spain. Eur J Cancer 2007 43: 144-148

[137] Sakurai S, Hishima T, Takazawa Y, Sano T, Nakajima T, Saito K, Morinaga S, Fukayama M: Gastrointestinal stromal tumors and KIT-positive mesenchymal cells in the omentum. Pathol Int 2001 51: 524-531

[138] Sarlomo-Rikala M, Kovatich AJ, Barusevicius A, Miettinen M: c-Kit: a sensitive marker for gastrointestinal stromal tumors that is more specific than CD34. Mod Pathol 1998 11: 728-734

[139] Sawalhi S, Al-Harbi K, Raghib Z, Abdelrahman AI, Al-Hujaily A: Behavior of advanced gastrointestinal stromal tumor in a patient with von-Recklinghausen disease: Case report. World J Clin Oncol 2013 4: 70–74

[140] Schindler T, Bornmann W, Pellicena P, Miller WT, Clarkson B,Kuriyan J: Structural mechanism for STI-571 inhibition of abelson tyrosine kinase. Science 2000 289: 1938-1942

[141] Schmieder M, Wolf S, Danner B, Stoehr S, Juchems MS, Wuerl P, Henne-Bruns D, Knippschild U, Hasel C, Kramer K: p16 expression differentiates high-risk gastrointestinal stromal tumor and predicts poor outcome. Neoplasia 2008 10: 1154-1162

[142] Sereg M, Buzogány I, Gonda G, Sápi Z, Csöregh E, Jakab Z, Rácz K, Tóth M: Gastrointestinal stromal tumor presenting as a hormonally inactive adrenal mass. Endocrine 2011 39: 1-5

[143] Sexton JA, Pierce RA, Halpin VJ, Eagon JC, Hawkins WG, Linehan DC, Brunt LM, Frisella MM, Matthews BD: Laparoscopic gastric resection for gastrointestinal stromal tumors. Surg Endosc 2008 22: 2583-2587

[144] Shanks JH, Harris M, Banerjee SS, Eyden BP: Gastrointestinal autonomic nerve tumours: a report of nine cases. Histopathology 1996 29: 111-121

[145] Singer S, Rubin BP, Lux ML, Chen CJ, Demetri GD, Fletcher CD, Fletcher JA: Prognostic value of KIT mutation type, mitotic activity, and histologic subtype in gastrointestinal stromal tumors. J Clin Oncol 2002 20: 3898-3905

[146] Song W, Yang JR, Wang YH, Liang QC: Primary extragastrointestinal stromal tumor of the seminal vesicles. Urology 2012 79: 36-37

[147] Steigen SE, Eide TJ: Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): a review. APMIS 2009 117: 73-86

[148] Steigen SE, Eide TJ, Wasag B, Lasota J, Mietinnen M: Mutations in gastrointestinal stromal tumors-a population-based study from Northern Norway. APMIS 2007 115: 289–298

[149] Stiekema J, Kol S, Cats A, Yazdi AT, van Coevorden F, van Sandick JW: Surgical Treatment of Gastrointestinal Stromal Tumors Located in the Stomach in the Imatinib Era. Am J Clin Oncol 2015 38: 502-507 (Online publiziert 2013)

[150] Takazawa Y, Sakurai S, Sakuma Y, Ikeda T, Yamaguchi J, Hashizume Y, Yokoyama S, Motegi A, Fukayama M: Gastrointestinal stromal tumors of neurofibromatosis type I (von Recklinghausen's disease). Am J Surg Pathol 2005 29: 755-763

[151] Terada T: Primary extragastrointestinal stromal tumor of the transverse mesocolon without c-kit mutations but with PDGFRA mutations. Med Oncol 2009 26: 233-237

[152] Terada T: Primary multiple extragastrointestinal stromal tumors of the omentum with different mutations of c-kit gene. World J Gastroenterol 2008 14: 7256-7259

[153] Terada T: Smooth muscles and stem cells of embryonic guts express KIT, PDGFRRA, CD34 and many other stem cell antigens: suggestion that GIST arise from smooth muscles and gut stem cells. Int J Clin Exp Pathol 2013 6: 1038–1045

[154] Tran T, Davila JA, El-Serag HB: The epidemiology of malignant gastrointestinal stromal tumors: an analysis of 1,458 cases from 1992 to 2000. Am J Gastroenterol 2005 100: 162-168

[155] Tryggvason G, Gíslason HG, Magnússon MK, Jónasson JG: Gastrointestinal stromal tumors in Iceland, 1990-2003: the icelandic GIST study, a population-based incidence and pathologic risk stratification study. Int J Cancer 2005 117: 289-293

[156] Tu H, Li Q, Cai J, Chen Z, Yang H, Jiang H, Mao Y, Shou Z, Chen J: Extragastrointestinal stromal tumor in a kidney transplant recipient. Clin Exp Nephrol 2012 16: 350-353

[157] Valle M, Federici O, Carboni F, Carpano S, Benedetti M, Garofalo A: Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: the role of laparoscopic resection. Single-centre experience of 38 cases. Surg Endosc 2013 28: 1040-1047

[158] Wada Y, Ogata H, Misawa S, Shimada A, Kinugasa E: A hemodialysis patient with primary extra-gastrointestinal stromal tumor: favorable outcome with imatinib mesylate. Intern Med 2012 51: 1561-1565

[159] Wang C, Jin MS, Zou YB, Gao JN, Li XB, Peng F, Wang HY, Wu ZD, Wang YP, Duan XM: Diagnostic significance of DOG-1 and PKC-θ expression and c-Kit/PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumours. Scand J Gastroenterol 2013 48:1055-1065

[160] Wardelmann E, Hohenberger P, Reichardt P, Merkelbach-Bruse S, Schildhaus HU, Büttner R: Gastrointestinal stromal tumors of the stomach. Updates and differences compared to other locations. Pathologe 2010 31 195-198

[161] Went PT, Dirnhofer S, Bundi M, Mirlacher M, Schraml P, Mangialaio S, Dimitrijevic S, Kononen J, Lugli A, Simon R,Sauter G: Prevalence of KIT expression in human tumors. J Clin Oncol 2004 22: 4514-4522

[162] West RB, Corless CL, Chen X, Rubin BP, Subramanian S, Montgomery K, Zhu S, Ball CA, Nielsen TO, Patel R, Goldblum JR, Brown PO, Heinrich MC,van de Rijn M: The novel marker, DOG1, is expressed ubiquitously in gastrointestinal stromal tumors irrespective of KIT or PDGFRA mutation status. Am J Pathol 2004 165: 107-113

[163] Xue D, Chen H, Chen Y: Giant extragastrointestinal stromal tumor in the transverse mesocolon concomitant with gastric cancer in an elderly patient: Case report. Oncol Lett 2013 5: 627-630

[164] Yamamoto H, Kojima A, Nagata S, Tomita Y, Takahashi S, Oda Y: KIT-negative gastrointestinal stromal tumor of the abdominal soft tissue: a clinicopathologic and genetic study of 10 cases. Am J Surg Pathol 2011 35: 1287-1295

[165] Yamamoto H, Oda Y, Kawaguchi K, Nakamura N, Takahira T, Tamiya S, Saito T, Oshiro Y, Ohta M, Yao T, Tsuneyoshi M: c-kit and PDGFRA mutations in extragastrointestinal stromal tumor (gastrointestinal stromal tumor of the soft tissue). Am J Surg Pathol 2004 28: 479-488

[166] Yang HJ, Kim TH, Park MK, Lim CH, Lee KH, Kim CW, Han SW, Kim JA: A case of primary extragastrointestinal stromal tumor presenting as peritoneal dissemination. Korean J Gastroenterol 2010 56: 319-323

[167] Zhang W, Peng Z, Xu L: Extragastrointestinal stromal tumor arising in the rectovaginal septum: report of an unusual case with literature review. Gynecol Oncol 2009 113: 399-401

[168] Zheng S, Huang KE, Tao DY, Pan YL: Gene mutations and prognostic factors analysis in extragastrointestinal stromal tumor of a Chinese three-center study. J Gastrointest Surg 2011 15: 675-681

7 Anhang

7.1 Tabellen zum Vergleich omentaler mit mesenterialen EGIST

Tabelle 22: Absolute und prozentuale Häufigkeitsverteilung bei Geschlecht, Ersterkrankungsalter, Tumorgröße, Histologie, Immunhistochemie, Genetik und Risikoklassen bei omentalen im Vergleich mit mesenterialen EGIST mit Chi-Quadrat-Test (χ^2-test). Für die Risikoklassen wurde zur besseren statistischen Auswertbarkeit für die Tabelle eine vereinfachte Aufschlüsselung in eine High-Risk- und eine Non-High-Risk-Klasse vorgenommen. EGIST=extragastrointestinaler Stromatumor, EM=epitheloider/gemischter Zelltyp, SP=Spindelzelltyp, CD=cluster of differentiation, PDGFRα=platelet-derived-growth-factor alpha, NSE=Neuronenspezifische Enolase, DOG-1=discovered on GIST-1. Keine signifikanten Testergebnisse.

Parameter	Omentum		Mesenterium		Testergebnis
Geschlecht	19	12	8	10	p = 0,253, χ^2-test
Männlich/Weiblich	61,3%	38,7%	44,4%	55,6%	
Ersterkrankungsalter 60 Jahre	14	17	8	10	p = 0,961, χ^2-test
<60/>=60	45,2%	54,8%	44,4%	55,6%	
Ersterkrankungsalter 50 Jahre	5	26	3	15	p = 0,961, χ^2-test
<50/>=50	16,1%	83,9%	16,7%	83,3%	
Ersterkrankungsalter 40 Jahre	1	30	1	17	p = 0,691, χ^2-test
<40/>=40	3,2%	96,8%	5,6%	94,4%	
Ersterkrankungsalter 30 Jahre	1	30	0	18	p = 0,441, χ^2-test
<30/>=30	3,2%	96,8%	0,0%	100,0%	
Größe 1 cm	0	29	0	18	nicht durchgeführt
<1cm/>=1cm	0,0%	100,0%	0,0%	100,0%	da mehrfach n=0
Größe 5 cm	2	27	2	16	p = 0,615, χ^2-test
<5cm/>=5cm	6,9%	93,1%	11,1%	88,9%	
Größe 10 cm	12	17	7	11	p = 0,866, χ^2-test
<10cm/>=10cm	41,4%	58,6%	38,9%	61,1%	
Histotypus	19	9	12	6	p = 0,933, χ^2-test
EM/SP	67,9%	32,1%	66,7%	33,3%	
CD117	23	6	16	2	p = 0,396, χ^2-test
positiv/negativ	79,3%	20,7%	88,9%	11,1%	
CD34	17	1	5	1	p = 0,394, χ^2-test
positiv/negativ	94,4%	5,6%	83,3%	16,7%	
Aktin	4	7	1	1	p = 0,715, χ^2-test
positiv/negativ	36,4%	63,6%	50,0%	50,0%	
Desmin	0	7	0	3	nicht durchgeführt, da mehrfach n=0
positiv/negativ	0,0%	100,0%	0,0%	100,0%	
Vimentin	6	0	2	0	
positiv/negativ	100,0%	0,0%	100,0%	0,0%	
S-100	0	11	0	3	
positiv/negativ	0,0%	100,0%	0,0%	100,0%	
NSE	0	1	0	1	
positiv/negativ	0,0%	100,0%	0,0%	100,0%	
DOG-1	6	0	2	0	
positiv/negativ	100,0%	0,0%	100,0%	0,0%	
Mutation	8	12	6	9	p = 1,000, χ^2-test
c-kit/Andere	40,0%	60,0%	40,0%	60,0%	
Mutation	9	11	5	10	p = 0,486, χ^2-test
PDGFRα/Andere	45,0%	55,0%	35,7%	64,3%	
Mutation	3	17	4	11	p = 0,393, χ^2-test
Wildtyp/Andere	15,0%	85,0%	26,7%	73,3%	
Fletcher et al. [38k]	20	6	10	8	p = 0,135, χ^2-test
High/Non-High	76,9%	23,1%	55,6%	44,4%	

Tabelle 23: Mittelwert mit Standardabweichung (SD) und Median mit Range bzw. Konfidenzintervall (KI) für Ersterkrankungsalter, Tumorgröße, Nachbeobachtungszeit und Outcome sowie Überlebenszeitanalyse nach disease-specific-survival (DSS), overall-survival (OS und disease-free-survival (DFS) bei omentalen im Vergleich mit mesenterialen EGIST mit T-Test und Log-Rank-Test. EGIST = extragastrointestinaler Stromatumor, HPF = high-power-fields. Keine signifikanten Testergebnisse

Parameter	Omentum	Mesenterium	Testergebnis
Ersterkrankungsalter (Jahre)			
Mittelwert	59,8 (sst 10,6)	62,7 (sst 14,6)	p = 0,454, T-Test
Median	62,0 [27,0; 76,1]	64,0 [39,0; 84,0]	
Tumorgröße (cm)			
Mittelwert	13,3 (sst 7,9)	13,7 (sst 7,6)	p = 0,875, T-Test
Median	11,0 [1,0; 33,0]	12,0 [4,0; 28,0]	
Mitoserate (pro 50 HPF)			
Mittelwert	6,3 (sst 8,0)	4,2 (sst 5,2)	p = 0,338, T-Test
Median	3,0 [0,0; 32,0]	3,5 [0,0; 24,0]	
Follow-up-Zeit (Monate)			
Mittelwert	41,3 (sst 33,0)	55,3 (sst 64,2)	p = 0,441, T-Test
Median	26,9 [1,9; 107,0]	35,0 [5,0; 192,0]	
Disease-Specific-Survival			
1-Jahres-DSS	88,0%	93,0%	p = 0,357, Log-Rank-Test
3-Jahres-DSS	77,0%	66,0%	
5-Jahres-DSS	68,0%	44,0%	
Mittelwert	80,0 (sst 9,4)	100,7 (25,4)	
Median	nicht erreicht	49,0 KI [29,1; 68,9]	
Overall-Survival			
1-Jahres-OS	88,0%	86,0%	p = 0,072, Log-Rank-Test
3-Jahres-OS	77,0%	55,0%	
5-Jahres-OS	68,0%	37,0%	
Mittelwert	80,0 (sst 9,4)	75,3 (sst 21,5)	
Median	nicht erreicht	39,0 KI [18,0; 60,0]	
Disease-Free-Survival			
1-Jahres-DFS	91,0%	93,0%	p = 0,571, Log-Rank-Test
3-Jahres-DFS	84,0%	93,0%	
5-Jahres-DFS	84,0%	93,0%	
Mittelwert	92,2 (sst 8,0)	179,5 (sst 12,0)	
Median	nicht erreicht	nicht erreicht	

7.2. EGIST-Literatur

Tabelle 24: Literatur bezüglich der These, dass omentale EGIST sich verhalten wie Magen-GIST und mesenteriale EGIST wie Dünndarm-GIST. (E)GIST=(extra)gastrointestinaler Stromatumor, OM=Omentum, MES=Mesenterium, DD=Dünndarm. *3 Tumoren wurden in dieser Studie im Nachhinein als Leiomyosarkome klassifiziert. **s. Literaturverzeichnis

Autor, Jahr	Thema	n (GIST)	n (EGIST)	n (OM)	n (MES)	Bemerkungen
Agaimy et al., 2006	[1]**	200	14	4	4	zitiert Reith et al.[132], keine statistischen Tests
Reith et al., 2000	[132]**	48	48	keine Angabe	keine Angabe	keine Angaben zur Anzahl OM/MES, keine statistischen Tests, äußert These nur als Spekulation
Mietinnen et al., 1999	[100]**	26*	26*	13	10	keine statistischen Tests, mesenteriale EGIST zeigen höhere Mitoserate und „signifikant“ ungünstigeres Outcome.
Vorliegende Arbeit, 2015		133	133	31	19	Keine signifikanten Unterschiede zw. OM und MES, signifikante Unterschiede zw. OM und Magen bzw. MES und DD.

7.3 Übersichtstabelle EGIST-Subgruppen

Tabelle 25: Gegenüberstellung wichtiger Parameter bei EGIST-Subgruppen. EA=Ersterkrankungsalter, EGIST=extra-gastrointestinaler Stromatumor, MR /50 HPF=Mitoserate pro 50 high-power-fields. PDGFRα=platelet-derived-growth-factor alpha, TDEL=tumor dependent exitus letalis, DSS=disease-specific-survival, OS=overall-survival, DFS=disease-free-survival. Fett=im Vergleich zu anderen Subgruppen auffällig hohe oder niedrige Werte ohne statistische Tests

Parameter	Omentum	Mesenterium	Peritoneum	Retroperitoneum	Becken	Sonstige
Anzahl	31	19	10	26	12	31
Medianes EA (Jahre)	62,0	64,0	60,6	**57,5**	58,0	**56,5**
Mediane Größe (cm)	11,0	**12,0**	12,5	10,5	11,0	**11,0**
Mediane MR (/50 HPF)	3,0	3,5	**58,0**	**7,0**	3,0	**7,5**
Histologie						
Epitheloid/Gemischt	**19 (67,9%)**	**12 (66,7%)**	2 (25,0%)	6 (23,1%)	3 (30,0%)	11 (40,7%)
Spindelzelltyp	9 (32,1%)	6 (33,3%)	**6 (75,0%)**	**20 (76,9%)**	**7 (70,0%)**	**16 (59,3%)**
Immunhistochemie						
c-Kit-positiv	23 (79,3%)	16 (88,9%)	**10 (100,0%)**	**25 (96,2%)**	**10 (90,9%)**	**25 (92,6%)**
c-Kit-negativ	**6 (20,7%)**	**2 (11,1%)**	0 (0,0%)	1 (3,8%)	1 (9,1%)	2 (7,4%)
Genetik						
c-kit	8 (40,0%)	6 (40,0%)	**2 (66,7%)**	9 (47,4%)	2 (28,6%)	**11 (64,7%)**
PDGFRα	**9 (45,5%)**	**5 (33,3%)**	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (14,3%)	1 (5,9%)
Wildtyp	3 (15,0%)	4 (26.7%)	1 (33,3%)	**10 (52,6%)**	**4 (57,1%)**	5 (29,4%)
Outcome						
TDEL ja	6 (19,4%)	6 (31,6%)	2 (20,0%)	**13 (50,0%**	1 (8,3%)	6 (19,4%)
TDEL nein	25 (80,6%)	13 (68,4%)	8 (80,0%)	13 (50,0%	11 (91,7%)	25 (80,6%)
Rezidive/Metastasen ja	3 (9,7%)	1 (5,3%)	4 (40,0%)	12 (46,6%)	2 (16,7%)	9 (29,0%
Rezidive/Metastasen nein	28 (90,3%)	18 (94,7%)	6 (60,0%)	14 (53,8%)	10 (83,3%)	22 (71,0%)
Überlebenszeitanalyse						
DSS 3 Jahre	77,00%	66,00%	58,00%	81,00%	88,00%	77,00%
DSS 5 Jahre	68,00%	44,00%	no data	58,00%	88,00%	77,00%
OS 3 Jahre	77,00%	55,00%	58,00%	81,00%	88,00%	77,00%
OS 5 Jahre	68,00%	37,00%	no data	58,00%	88,00%	77,00%
DFS 3 Jahre	84,00%	93,00%	17,00%	67,00%	78,00%	74,00%
DFS 5 Jahre	84,00%	93,00%	no data	49,00%	78,00%	59,00%

Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt allen Mitarbeitern des Ulmer GIST-Registers, aus welchem der größten Teil des Patientenkollektivs meiner Arbeit bereitgestellt wurde, insbesondere meinem Kollegen Herrn Simon Lott, mit dem ich viele hilfreiche Gespräche über den Fortgang unserer jeweiligen Dissertationen führen konnte. Darüber hinaus danke ich herzlich allen Patienten des Registers, für ihre Hilfe und Bereitschaft, ihre Daten der wissenschaftlichen Forschung zur Verfügung zu stellen.

Ganz besonders bedanken möchte ich mich schließlich bei meinem Betreuer, Herrn Dr. Michael Schmieder, für die umfassende und freundliche Unterstützung bei der Auswertung meiner Arbeit, und bei meinem Doktorvater Herrn PD Dr. Klaus Kramer für die Übernahme der Betreuung und die detaillierte und konstruktive Begutachtung der Arbeit. Beide sind mir zu jeder Zeit im Entstehungsprozess mit Rat und Tat zur Seite gestanden, und waren auch in weniger glücklichen Phasen immer für mich da. Ohne ihre Hilfe hätte diese Arbeit nicht geschrieben werden können.

Vielen Dank für alles!

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name:	Max Sebastian Immanuel Neubert
Geburtsdatum:	14.08.1987
Geburtsort:	Hagen

Schulischer und akademischer Werdegang

Schule, Zivildienst und Studium

08.1994 – 06.2007	Rudolf-Steiner-Schule Hagen
06.2007	Abitur
09.2007 – 05.2008	Zivildienst auf der chirurgischen Station der Filderklinik, Filderstadt
10.2008 – 06.2015	Studium der Humanmedizin an der Universität Ulm
08.2010	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
04.2014	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
06.2015	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung und Approbation zum Arzt

Praktisches Jahr

05.2014 – 04.2015	Praktisches Jahr, Universitätsklinik Ulm
09. - 10.2014	Halbes Tertial Innere Medizin, Epsom General Hospital, St. George's University London, Großbritannien

Berufsleben

seit 08. 2015	Assistenzarzt an der Klinik für Anästhesie und operative Intensivmedizin, Alb-Fils-Kliniken Göppingen

Promotion und Veröffentlichungen

2013 – 2015	Promotion mit dem Thema „Klinikopathologische Charakteristika und Outcome von 133 Extragastrointestinalen Stromatumoren unter Berücksichtigung der Lokalisation im Vergleich mit 976 Gastrointestinalen Stromatumoren des Magens und Dünndarms“ bei PD Dr. Klaus Kramer, Allgemein- und Viszeralchirurgie, Universitätsklinik Ulm
06.2012	Neubert M, Krause A, Schmieder M, Agaimy A, Schwab M, Thon KP, Rothenbacher D, Juchems M, Ulmer-GIST Registry Study-group, Knippschild U, Henne-Bruns D, Kramer K: Poster „Outcome after Surgery in 940 GIST“ beim 18. Charles-Heidelberger-Symposium on Cancer Research, Ulm
05.2014	Neubert M, Schmieder M, Ulmer-GIST Registry Study-group, Knippschild U, Henne-Bruns D, Kramer K: Poster „Klinikopathologische Charakteristika und Outcome bei 133 EGIST“ beim XXV. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Ulm
12.2015	Mündliche Prüfung der Dissertation mit Abschluss magna cum laude

Zusatzinformationen

Stipendium

12.2008 – 03.2015	Stipendiat der Studienstiftung des Deutschen Volkes
06.2012 – 06.2013	Sprecher der Ulmer Gruppe der Studienstiftung

Max Neubert