Universitätsklinikum Ulm
Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie
Ärztliche Direktorin: Prof. Dr. med. Doris Henne-Bruns

Klinik und Outcome Gastrointestinaler Stromatumoren (GIST) mit Fokus auf begleitende Neoplasien

-

Analyse des Ulmer GIST-Kollektivs
und des gesamten GIST-Registers

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

vorgelegt von
Sebastian Wolf
geboren in Offenbach / Main

2012

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth
1. Berichterstatter: Prof. Dr. Doris Henne-Bruns
2. Berichterstatter: Prof. Dr. Markus Juchems
Tag der Promotion: 12.07.2013

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis ..... **III**

1 Einleitung **1**

1.1 Geschichte **1**

1.2 Epidemiologie **1**

1.3 Klinik **2**

1.4 Pathogenese **2**

1.5 Pathologie, Histopathologie und Immunhistochemie **3**

1.6 Therapie **4**

1.6.1 Chirurgische Therapie 4

1.6.2 Medikamentöse Therapie 4

1.7 Risikoeinschätzung **5**

1.8 Outcome **6**

1.9 Tumornachsorge **7**

1.10 Zweitneoplasien bei gastrointestinalen Stromatumoren **8**

1.10.1 Häufigkeit 8

1.10.2 Geschlechter- und Altersverteilung 8

1.10.3 Tumorentitäten 9

1.10.4 Einfluss auf das Überleben 9

1.11 Fragestellung **10**

2 Material und Methoden **11**

2.1 Materialien **11**

2.1.1 Gerätschaften 11

2.1.2 Software 11

2.2 Methodik **11**

2.2.1 Patientenkollektiv 11

2.2.2 Datenerfassung und Klassifikation 12

2.2.3 Auswertung und Statistik 16

2.2.4 Bemerkungen 18

3 Ergebnisse **19**

3.1 Ulmer Kollektiv – Allgemeiner Teil **19**

3.1.1 Beschreibung des Kollektivs 19

3.1.2 Lokalisation der GIST 20

3.1.3 Klinisches Erkrankungsbild 22

3.1.4 Durchgeführte Operationen / erreichte R-Situation 23

3.1.5 Pathologieparameter 24

3.1.6 Risikoklassifikation 26

3.1.7 Überlebensraten 30

3.1.8 Lokalrezidive / Metastasen 32

3.2 Ulmer Kollektiv - Zweitneoplasien **33**

3.2.1 Häufigkeiten der Zweitneoplasien 33

3.2.2 Maligne Zweitneoplasien 34

3.2.3 GIST-Patienten des Ulmer Kollektivs mit Mehrfachmalignom 36

3.2.4 Benigne Zweitneoplasien 37

3.2.5 Lokalisation der GIST 37

3.2.6 Risikoklassifikation der GIST 38

3.2.7 Überlebensraten der GIST-Patienten mit und ohne Zweitneoplasie 39

3.3 Gesamtes GIST-Register – Allgemeiner Teil ... 42
3.3.1 Beschreibung des Kollektivs ... 42
3.3.2 Lokalisation der GIST ... 44
3.3.3 Klinisches Erkrankungsbild ... 45
3.3.4 Durchgeführte Operationen / erreichte R-Situation ... 46
3.3.5 Pathologieparameter ... 47
3.3.6 Risikoklassifikation ... 49
3.3.7 Überlebensraten ... 53
3.3.8 Lokalrezidive / Metastasen ... 55
3.4 Gesamtes GIST-Register - Zweitneoplasien ... 57
3.4.1 Häufigkeiten der Zweitneoplasien ... 57
3.4.2 Maligne Zweitneoplasien ... 58
3.4.3 GIST-Patienten des gesamten GIST-Registers mit Mehrfachmalignom ... 59
3.4.4 Benigne Zweitneoplasien ... 62
3.4.5 Lokalisation der GIST ... 63
3.4.6 Risikoklassifikation der GIST ... 64
3.4.7 Überlebensraten der GIST-Patienten mit und ohne Zweitneoplasie ... 64
3.5 Vergleich des Ulmer GIST-Kollektivs mit dem gesamten GIST-Register hinsichtlich Zweitneoplasien ... 68
3.6 Gegenüberstellung der Überlebensraten des Ulmer GIST-Kollektivs und des gesamten GIST-Registers ... 69
4 Diskussion ... 72
4.1 Allgemeiner Teil ... 72
4.1.1 Geschlechter- und Altersverteilung ... 72
4.1.2 Lokalisation der GIST ... 73
4.1.3 Klinik und Therapie ... 74
4.1.4 Pathologie ... 75
4.1.5 Risikoklassifikationen ... 76
4.1.6 Überlebensraten ... 76
4.2 Zweitneoplasien ... 77
4.2.1 Geschlechter- und Altersverteilung ... 77
4.2.2 Häufigkeit ... 78
4.2.3 Lokalisation der GIST ... 78
4.2.4 Risikoklassifikation ... 79
4.2.5 Maligne Neoplasien ... 80
4.2.6 Benigne Neoplasien ... 82
4.2.7 Einfluss der Zweitneoplasien auf das Überleben ... 83
5 Zusammenfassung ... 85
6 Literaturverzeichnis ... 87
Anhang ... 92

Abkürzungsverzeichnis

AML	Akute myeloische Leukämie
bzw.	beziehungsweise
CD	cluster of differentiation
c-kit	ist eine Rezeptortyrosinkinase und ein Protoonkogen
CLL	Chronische lymphatische Leukämie
cm	Zentimeter
CUP-Syndrom	carcinom of unknown primary (Syndrom eines Karzinoms ohne Nachweis des Primärtumors)
DFS	disease-free-survival
DSS	disease-specific-survival
DOG1	discovered on GIST (ist ein immunhistochemischer Marker)
EA	Erkrankungsalter
EDV	Elektronische Datenverarbeitung
eGIST	extragastrointestinaler Stromatumor
et al	et alii (deutsch: und andere)
G	Geschlecht
GIST	Gastrointestinaler Stromatumor
HPF	high power field
IPMN	intraduktale papilläre muzinöse Neoplasie des Pankreas
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
MEN Syndrom	Syndrom einer multiplen endokrinen Neoplasie
m	männlich
min	Minimum
max	Maximum
n	Anzahl
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NSE	Neuronenspezifische Enolase
OS	overall-survival
OR	Odds Ratio
p	Signifikanzwert
PDGFRα	platelet-derived growth factor receptor alpha

R0	Residualtumor nicht feststellbar
R1	mikroskopisch Residualtumor
R2	makroskopisch Residualtumor
SMA	smooth-muscle-actin
s_{st}	Standardabweichung
TKI	Tyrosinkinaseinhibitor
ÜLW	Überlebenswahrscheinlichkeit
vs.	versus
w	weiblich
ZB	Zufallsbefund

1 Einleitung

1.1 Geschichte

Gastrointestinale Stromatumoren sind mesenchymale Tumoren der intestinalen Hohlorgane, deren Malignitätsrisiko von Tumorgröße Mitoserate und Lokalisation beeinflußt wird. In der Vergangenheit wurden diese Tumoren als Leiomyome, Leimyosarkome und Leimyoblastome klassifiziert.

Mazur und Clark benutzten den Begriff „Gastrointestinaler Stromatumor“ 1983 erstmals um nicht-epitheliale gastrointestinale Neoplasien zu beschreiben. Diese zeigten weder die immunhistochemischen Merkmale von Schwann`schen Zellen noch die strukturellen Eigenschaften von glatten Muskelzellen [29].

Anfang der 90-er Jahre erkannte man bereits eine CD34-Positivität dieser Tumore [36]. 1998 entdeckten Hirota et al [16] Mutationen mit aktivierender Funktion (gain-of-function) im KIT-Onkogen (c-kit), die in fast allen gastrointestinalen Stromatumoren nachweisbar sind [25]. 2003 wurden zusätzlich aktivierende Mutationen in PDGFRα als alternative Mutation zu c-kit (ohne c-kit-Nachweis) gefunden [15]. PDGFRα, gehört wie KIT zu der Familie der Tyrosinkinaserezeptoren.

1.2 Epidemiologie

GIST gehören als mesenchymale Tumoren mit einer Häufigkeit von 0,1-3% aller gastrointestinaler Malignome zu den seltenen Tumoren des Gastrointestinaltrakts. Unter den mesenchymalen Tumoren sind GIST die häufigsten Tumoren des Gastrointestinaltrakts [33], sie machen 80% der gastrointestinalen mesenchymalen Tumoren aus [42].

Aufgrund des unterschiedlichen biologischen Verhaltens der Tumore mit asymptomatischem und benignem Erscheinungsbild, ist es schwierig die exakte Inzidenz und Prävalenz gastrointestinaler Stromatumoren zu bestimmen [52].

Die Inzidenz von GIST wird mit 1-2/100 000 Einwohner und Jahr angegeben [33, 48].

Der Gipfel des Erkrankungsalters bei GIST liegt zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr, selten kommen GIST bei unter 40-jährigen vor; bei Kindern wird die Erkrankung nur vereinzelt und dann nicht selten auch im Rahmen von Syndromen beschrieben [48]. Die Geschlechtsverteilung ist nahezu ausgeglichen [46].

1.3 Klinik

Die Tatsache, dass diese Erkrankung im gesamten Gastrointestinaltrakt auftritt, führt zu einer breiten Variation unspezifischer klinischer Symptome, wie gastrointestinale Blutung, Hämoperitoneum, Anämie und Tumormasse. Nicht selten treten GIST ohne jede Symptomatik auf [4].

20-30% aller GIST sind asymptomatisch und werden als Zufallsbefund im Rahmen der Diagnostik, wie Bildgebung und Endoskopie oder im Rahmen von Laparotomien aufgrund anderer Erkrankungen gefunden [42]. Bis zu 10% der GIST werden in Autopsien diagnostiziert [46].

Die meisten GIST nehmen ihren Ursprung im Bereich des Magens (50-70%), gefolgt vom Dünndarm (25-35%), Kolon und Rektum (5-10%), Ösophagus (<5%) und extragastrointestinal, dann auch als eGIST bezeichnet (<1-2%) [42, 46].

Das Malignitätspotential von GIST variiert von nahezu benignen Tumoren bis zu hoch aggressiven Sarkomen [21]. Aggressive GIST können in die Leber oder in das Peritoneum metastasieren, Absiedlungen in der Lunge und Knochenmetastasen sind selten, kommen jedoch insbesondere bei progressiver Erkrankung vor. Lymphknotenmetastasen sind eine Rarität [48].

1.4 Pathogenese

1889 wurden bereits interstitielle Cajal'sche Zellen in den Muskelschichten beschrieben, die für die Motilität des Gastrointestinaltrakts Bedeutung haben und auch Schrittmacherzellen des Gastrointestinaltrakts genannt werden. Die interstitiellen Cajal'schen Zellen exprimieren die sogenannte KIT-Rezeptor Tyrosinkinase, die durch das Protoonkogen c-kit codiert wird. Das zugehörige Gen liegt auf dem Chromosom 4q12. Man nimmt an, dass die Cajal'schen Zellen und gastrointestinalen Stromtumoren einer gemeinsamen mesenchymalen Vorläuferzelle entstammen.

Bei einer aktivierenden Mutation von KIT zeigt sich eine Liganden unabhängige gesteigerte Zellproliferation, die in der Folge z.B. als gastrointestinaler Stromatumor manifest werden kann. Die häufigste Mutation in KIT findet man in Exon 11, diese betrifft die juxtamembranäre Domäne. Sie ist einer medikamentösen Behandlung zugänglich.

Weitere Mutationen finden sich in Exon 9, 13 und 17 in absteigender Häufigkeit [27]. Bei KIT-negativen GIST kann meist eine Mutation in PDGFR α (platelet-derived growth factor receptors-α) nachgewiesen werden [48]. PDGFR-α liegt ebenfalls auf Chromosom 4q12 und kodiert auch für ein Tyrosinkinaserezeptorprotein. PDGFR-mutierte GIST finden sich

häufiger im Magen und zeigen dann auch meist eine epitheloide Zellmorphe [33]. Ein GIST, in dem weder eine Mutationen in KIT noch in PDGFRα nachweisbar ist, wird per Definition „Wildtyp“ genannt [33]

1.5 Pathologie, Histopathologie und Immunhistochemie

Im makroskopischen Erscheinungsbild zeigen gastrointestinale Stromatumoren ein breites klinisch-pathologisches Spektrum. Man findet sowohl sehr kleine, zufällig entdeckte Knötchen, manifeste abgegrenzte solide Tumoren und auch große infiltrierend wachsende Tumormassen [1].
Die Mehrzahl der primär diagnostizierten GIST ist gut vom Nachbargewebe abgegrenzt.
Die makroskopische Schnittfläche zeigt wirbelartige fibrinöse oder fleischige weiche Oberflächen. In großen Tumoren sind zystische Degenerationen mit zentralen Nekrosen und mukosalen Ulzerationen typisch. Bei Protrusionen sind Tumorrupturen ins intestinale Lumen oder durch die Serosa in die Bauchhöhle möglich [33].

Mikroskopisch lassen sich die häufigeren spindelzelligen von epitheloiden Zellen sowie einem gemischten Zelltyp unterscheiden (10% der Fälle).
Histologisch kommen als Differentialdiagnose andere primäre mesenchymale Tumoren wie das Leiomyom, das Leiomyosarkom, das Neurofibrom, Desmoidtumoren, fibrinöse Tumore und einige andere Weichteiltumoren in Betracht.
Gastrointestinale Stromatumoren lassen sich in der Regel mit dem immunhistochemischen Marker CD117 (c-kit) nachweisen [5, 11, 48]. Rund 95 % der GIST sind bei dieser Färbung positiv.
Lässt sich c-kit immunhistochemisch nicht nachweisen (CD117-negative Tumoren) so kann bei einem Teil der Tumore der Nachweis einer PDGFRα-Expression zur Verifikation der Diagnose gelingen. Als zusätzlicher Marker hat sich in der Praxis der Nachweis von DOG1 zu Diagnosesicherung (>95% positiv) etabliert [37]. Die KIT-Expression ist nicht GIST-spezifisch und wird auch in Mastzellen, Melanomen und in Epithelien der Hautanhängsel sowie der Brust nachgewiesen [33].
In der Prä-KIT-Ära verwendete Standardmarker sind variabler und haben heute an Bedeutung für die Routinediagnostik von GIST verloren. So ist z.B. in rund 70-80% der Fälle CD34 immunhistochemisch nachweisbar, in 35 % findet sich der Nachweis von SMA (smooth muscle actin) und Desmin in circa 5 % [48].

1.6 Therapie

Bei den lokalisierten GIST ist die Therapie der Wahl die primäre komplette chirurgische Resektion. Das Behandlungsziel ist die R0-Resektion. Bei primär inoperablen GIST oder bei Metastasen und/oder Rezidiv ist zusätzlich oder alternativ die orale Applikation des Tyrosinkinasehemmers Imatinib angezeigt. Auch in der adjuvanten Therapie von Tumoren mit mittlerem bis hohem Malignitätsrisiko wird die Gabe von Imatinib empfohlen.

1.6.1 Chirurgische Therapie

Die primäre Therapie beim lokalisierten GIST ist die komplette chirurgische Resektion [5, 12]. Eine Operationsindikation besteht bei einer Tumorgröße von mehr als 2 cm. Bei Tumoren bis zu 2 cm Größe kann bei asymptomatischen GIST zunächst auf eine Resektion verzichtet werden. In diesem Fall sollte eine entsprechende Verlaufskontrolle innerhalb von 6-12 Monaten erfolgen, bei Größenzunahme wird eine Resektion empfohlen [5]. Die Operation kann offen oder bis zu einer Größe von 3-5cm laparoskopisch erfolgen, solange die Kriterien einer onkologischen Resektion erfüllt werden.

Auf eine allgemeine Lymphknotendissektion kann bei GIST verzichtet werden. Sollten während der Operation vergrößerte (metastasensuspekte) Lymphknoten auffallen, sind diese mit dem Primärtumor zu entfernen [12]. Zum Zeitpunkt der Operation sollte auf metastatische Läsionen der Leber und des Peritoneums geachtet werden, zumal diese im Rahmen der präoperativen Diagnostik nur eingeschränkt erfasst werden können. Falls suspekte Läsionen vorliegen, sollten diese sofern operabel reseziert oder wenn nicht resektabel für die Planung der nachfolgenden Behandlung zur Histologiegewinnung zumindest biopsiert werden.

Das Ziel der Operation sollte immer die R0-Resektion sein. Es muss darauf geachtet werden, dass der Tumor nicht rupturiert und die Pseudokapsel intakt bleibt, um eine Aussaat der Tumorzellen zu vermeiden. Wenn lediglich eine R1-Resektion erreicht wurde, ist keine generelle Nachresektion notwendig. Bei primär inoperablen Tumoren oder nach R2-Resektion ist die neoadjuvante oder palliative TKI-Therapie angezeigt.

1.6.2 Medikamentöse Therapie

Durch eine medikamentöse Behandlung mit Imatinib (Glivec®), einem Tyrosinkinaserezeptorinhibitor, ist eine molekular gezielte Behandlung möglich.

Diese Behandlungsart wurde zunächst bei der Therapie der chronisch myeloischen Leukämie durchgeführt [9, 43]. Im Verlauf wurde nach einer versuchsweise durchgeführten Behandlung bei einer GIST-Patientin mit metastasiertem Leiden das

Potential dieser medikamentösen Behandlung auch für GIST erkannt [23]. Mittlerweile sind Folgepräparate von Imatinib verfügbar, welche nach Entwicklung von Resistenzen zum Einsatz kommen.

Etwa die Hälfte der GIST-Patienten mit hohem Malignitätspotential, die sich einer intendiert kurativen chirurgischen Behandlung unterzogen haben, entwickeln im Verlauf ein Wiederauftreten der Erkrankung in Form eines lokalen Rezidivs oder einer Metastasierung [22, 40]. Deshalb hat sich mittlerweile eine adjuvante Imatinibbehandlung (400mg/Tag) bei high-risk GIST etabliert [40].

Grundsätzlich kann auch eine neoadjuvante Imatinibbehandlung bei primär nicht resektablen GIST oder bei einem metastasierten Tumorleiden eine palliative TKI-Therapie durchgeführt werden. In Abhängigkeit vom Ansprechen der Therapie kann zu einem späteren Zeitpunkt gegebenenfalls eine Resektion - im günstigsten Fall sogar kurativ - erreicht werden.

1.7 Risikoeinschätzung

Die Entität der gastrointestinalen Stromatumoren gehört als mesenchymaler Tumor formal pathologisch zu den Weichteilsarkomen. Daher wurde in Anlehnung an die Weichteilsarkome zur Einschätzung des Malignitätsrisikos von GIST ein Klassifikationssystem in Abhängigkeit von der Tumorgröße und der Mitoserate vorgeschlagen (Consensus conference: Fletcher et al 2002 [11]). Dieser fand in der Folge Einzug in die Routinediagnostik. Für die Bestimmung der Tumorgröße wird der maximale Durchmesser des Tumors herangezogen, die Mitoserate wird durch das Auszählen aller Mitosen in 50 High-Power-Fields (HPF, bei 400-facher Vergrößerung) bestimmt; dies entspricht 5mm^2 Tumorfläche im mitosereichsten Areal des Tumors. Mit dieser Risikoklassifikation nach Fletcher, in Abhängigkeit von Tumorgröße und Mitoserate, werden vier Risikogruppen definiert: ‚very low-', ‚low-', ‚intermediate-' und ‚high-' risk of malignancy, um eine Aussage über das zu erwartende Tumorverhalten zu machen.

Aufbauend auf der Consensus-Klassifikation von Fletcher et al [11] entwickelte Miettinen et al auf Basis von klinisch-pathologischen Daten unter zusätzlichem Einbezug der Tumorlokalisation eine differenziertere Einteilung, indem er sechs Gruppen anhand von größtem Tumordiameter und der Mitoserate auf 50 HPF und Tumorlokalisation unterschied [30, 34, 35]. Hierbei wurde gezeigt, dass die GIST-Lokalisation eine relevante Rolle für das Malignitätspotentials des Tumors spielt. GIST des Dünndarms zeigen bei

gleicher Tumorgröße und gleicher Mitoserate ein höheres malignes Potential als die Tumoren des Magens [32].

Huang et al [19] modifizierte die bisherige Risikoeinteilung nach Fletcher et al [11] in Level I – IV mit geringfügigen Veränderungen der Gruppeneinteilung für Tumorgröße und Mitoserate, um die Level IV Patienten, welche in den anderen Klassifikationen dem high-risk entsprechen, besser zu erfassen. In dieser Arbeit werden Level I-IV mit den Risikokategorien ‚very low-', ‚low-', ‚intemediate' und ‚high-' risk aus Gründen direkterer Gegenüberstellbarkeit synonymisiert.

In der 2007 herausgegebenen Klassifikation von Hornick et al [18] zeigte sich eine leicht von Miettinen et al [32] abgewandelte Form der Risikoeinteilung mit gleicher Einteilung der Tumorgröße und geringfügig veränderten Einteilung der Mitoseraten. Neu ist hier, dass extragastrointestinale Stromatumoren miteinbezogen und wie GIST des Dünndarms in ihrem Risikopotential definiert werden.

In einer weiteren Fortführung wurde 2008 von Joensuu et al [21] die seit 2006 bestehende Klassifikation von Miettinen durch den Aspekt der Tumorruptur ergänzt. Bei der Evaluation prognostischer Faktoren wurde ein erhöhtes Risiko für eine Rezidiverkrankung bei Patienten mit einer Tumorruptur nachgewiesen [49].

Gastrointestinale Stromatumoren lassen sich ebenfalls nach der für andere Tumoren gebräuchlichen TNM-Klassifikation in Abhängigkeit von Tumorstadium, des Lymphknotenstatus und des Vorliegens von Metastasen eingliedern [45].

Die Risikoklassifikationen für GIST wurden seit 2002 stetig weiterentwickelt und berücksichtigen zusammengefasst die Parameter Tumorgröße, Mitoserate/50HPF, Tumorlokalisation und Tumorruptur. Zum aktuellen Zeitpunkt werden die Klassifikationen in Hinblick auf Aussagekraft bezüglich Malignitätspotential der GIST miteinander verglichen und kontrovers diskutiert. Gültig ist nach wie vor die Consensus-Klassifikation nach Fletcher von 2002 [11].

1.8 Outcome

Die mediane Gesamtüberlebenszeit wird in einer 2560 GIST-Patienten einschließenden Kohorten-Analyse, mit allein einer operativen Therapie – d.h. keine adjuvante Therapie - mit 12,4 Jahren angegeben. Die meisten Rezidive traten in dieser repräsentativen Kohorte innerhalb der ersten fünf Jahre auf, wenige der Rezidive erfolgen nach 10 Jahren. Die geschätzte 5-Jahresüberlebensrate betrug 70,5%, die 10-Jahresüberlebensrate 62,9% und die 15-Jahresüberlebensrate 59,9% [24].

1.9 Tumornachsorge

Nach Resektion eines GIST sollten die Patienten in eine systematische Tumornachsorge eingeschlossen werden. Mittlerweile gibt es Empfehlungen für eine GIST-Nachsorge, damit eine Rezidiverkrankung frühzeitig erkannt und eine weitere multidisziplinäre Behandlung frühzeitig ermöglicht wird.

Die derzeitig gültigen Richtlinien der National Comprehensive Cancer Network (NCCN) empfehlen nach der primären Resektion eines GIST eine radiologische Nachkontrolle alle drei bis sechs Monate für die ersten fünf Jahre, anschließend eine jährliche Kontrolle [8, 14]. Momentan gibt es keine Evidenz, ob es sich hierbei um das „optimale" Nachsorgeintervall handelt. Aktuell wird vorzugsweise die Computertomographie eingesetzt um den Verlauf zu beurteilen und eine etwaige Rezidiverkrankung zu erkennen. Bei high-risk Patienten tritt, wenn es zu einem Tumorprogress kommt, das Rezidiv in der Regel innerhalb von zwei Jahren nach Resektion auf [6, 7]. Dementsprechend gibt es Empfehlungen der European Society of Medical Oncology (ESMO) für die high-risk-Gruppe zur Routinenachsorge. Hierbei sollen die Patienten alle drei bis vier Monate mittels Anamnese, klinischer Untersuchung und Bildgebung für drei Jahre nachkontrolliert werden. In der Zeit von drei bis fünf Jahren nach OP/Diagnose wird alle sechs Monate und anschließend jährlich eine Nachkontrolle empfohlen. Für die low-risk-Gruppe können längere Zeitintervalle, zum Beispiel sechs Monate, für die ersten fünf Jahre und anschließend jährliche Kontrollen für weitere fünf Jahre gewählt werden [3].

1.10 Zweitneoplasien bei gastrointestinalen Stromatumoren

Gastrointestinale Stromatumoren stellen eine eigene Tumorentität dar und werden aufgrund ihrer Symptomatik oder inzidentell diagnostiziert. Beim inzidentellen Auftreten werden diese oft im Rahmen anderer Tumoroperationen entdeckt und dann mitreseziert oder innerhalb der Diagnostik anderer Erkrankungen in der Vor-/Nachsorge entdeckt.
Das Auftreten von weiteren Neoplasien im Zusammenhang mit GIST ist keine Seltenheit.

1.10.1 Häufigkeit

Die Rate der malignen Zweitneoplasien bei GIST-Patienten wird in der Literatur mit 14-25% angegeben [10, 13, 28, 44]. Diese Angaben stammen aus Studien von Patientenkollektiven mit bis zu 200 Patienten. In einer größeren Studie von Pandurengan et al 2010 [39] wurden 783 GIST Patienten auf das Vorliegen von Zweitneoplasien untersucht. Die Zweitneoplasierate lag in dieser Studie bei 20%. Agaimy et al errechnete 2006 in einer Untersuchung bei 486 GIST-Patienten mit Zweitneoplasie eine Häufigkeit von 13% [1].
Um eine definitive Aussage über die Häufigkeit des Vorliegens von Zweitneoplasien bei GIST-Patienten machen zu können, sind weitere Analysen notwendig.

1.10.2 Geschlechter- und Altersverteilung

Die Geschlechterverteilung bei von einer Zweitneoplasie betroffenen GIST-Patienten ist nach den Daten in der Literatur nicht abschließend geklärt. Oft gibt es keine Angaben dazu. In Studien von Sevinc et al und Pandurengan et al ist das männliche Geschlecht häufiger betroffen [39, 44].
Beim mittleren Erkrankungsalter für GIST-Patienten mit einer Zweitneoplasie variieren die Angaben von 62-68 Jahren [10, 13, 44].
Pandurengan et al unterscheiden hinsichtlich des GIST-Erkrankungsalters zwischen Patienten mit einer und mehreren Zweitneoplasien. GIST-Patienten mit nur einer weiteren Neoplasie erkranken im Alter von 62 Jahren, Patienten mit mindestens zwei weiteren Neoplasien erkranken mit 67,4 Jahren. Bei Patienten mit GIST ohne Zweitneoplasie lag das Ersterkrankungsalter bei 54,1 Jahren [39].

1.10.3 Tumorentitäten

Die Tumorentitäten der Zweitneoplasien bei GIST-Patienten, die bisher in der Literatur beschrieben sind, zeigen eine Diversität von Tumoren des GI-Traktes und außerhalb davon.

Am häufigsten werden bei GIST-Patienten zusätzliche Tumore an Kolon/Rektum, Prostata, Mamma und am Magen beschrieben. Außerdem treten bei GIST-Patienten Malignome im Urogenitalsystem, im Blutsystems, in Keimzellen sowie neuroendokrine Tumoren auf [1, 10, 13, 28, 39, 44].

1.10.4 Einfluss auf das Überleben

Das Auftreten einer Zweitneoplasie bei GIST-Patienten kann für das Überleben mitbestimmend sein. In welchem Ausmaß das Auftreten einer Zweitneoplasien bei GIST-Patienten das Gesamtüberleben mitbestimmt, ist aktuell noch nicht abschließend geklärt.

Beim Auftreten von verschiedenen Tumorentitäten bei ein und demselben Patienten kann sich die Aussage über die Überlebenswahrscheinlichkeit aufgrund der unterschiedlichen prognostischen Faktoren komplex gestalten.

Die 5-Jahres-Überlebensrate (Overall-Survival) lag in einer Untersuchung von Pandurengan et al 2010 bei 49% für Patienten mit mindestens einer Zweitneoplasie neben der GIST-Erkrankung, im Vergleich zu 58% für Patienten ohne nachweisbare Zweitneoplasie [39].

Liszka et al machten 2007 in Bezug auf Zweitneoplasien bei GIST-Patienten zudem die Einteilung in very-low risk und höhergradige GIST-Risikoklassen. Hierbei fiel auf, dass vor allem in der very-low risk Gruppe die Neoplasierate besonders hoch war [28].

1.11 Fragestellung

Gastrointestinale Stromatumoren sind eine eigene Tumorentität mit einem uneinheitlichen und vielfältigen klinischen Erscheinungsbild. In den vergangenen Jahren war es zentraler Gegenstand der Forschung für diese inhomogene Tumorgruppe prognostische Faktoren zu bestimmen, um das Malignitätspotential einzuschätzen und damit eine zielgerichtete, patientengerechte Therapie zu ermöglichen. Mitoserate und Tumorgröße gelten mittlerweile als zuverlässige Parameter zur Risikoeinschätzung.

Bei einem Drittel der Patienten wird die Diagnose GIST als Zufallsbefund im Rahmen diagnostischer und therapeutischer Interventionen einer vermeintlich unabhängigen, neoplastischen Erkrankung gestellt. Die Koexistenz der GIST mit anderen Tumoren ist offensichtlich. Wie hoch diese tatsächlich ist, welche Art von Zweitumoren bei GIST-Patienten vermehrt vorkommen und welche Auswirkungen diese Zweitneoplasien auf die Prognose der GIST-Patienten haben, ist bisher nicht abschließend untersucht worden.

Ziel dieser Arbeit ist es die bestehenden Kenntnisse in Bezug auf die Häufigkeit des Auftretens von Zweitneoplasien sowie die Tumorentitäten der bei GIST-Patienten auftretenden Zweitneoplasien zu präzisieren. Außerdem wird der Einfluss der Zweitneoplasien auf das Überleben der GIST-Patienten im Overall-Survival und im krankheitsspezifischen Survival untersucht.

In der vorliegenden Auswertung wird zwischen zwei Kollektiven unterschieden. Hierbei handelt es sich zum einen um das Ulmer GIST-Kollektiv mit 174 Patienten und zum anderen um das multizentrische Ulmer GIST-Register mit 1021 Patienten.
Die Unterscheidung wurde gemacht, um die Zweitneoplasiehäufigkeit im gut bekannten Ulmer GIST-Kollektiv mit der Zweitneoplasiehäufigkeit im weniger detailliert bekannten, multizentrischen GIST-Kollektiv (GIST Register) zu vergleichen.

2 Material und Methoden

2.1 Materialien

2.1.1 Gerätschaften

- PC
- Telefon
- Patientenakten /-briefe

2.1.2 Software

- Softwaresystem der einzelnen Kliniken
- Datenbank
  Microsoft® Office Access 2007, Microsoft Corporation, USA
- Statistische Auswertung und Grafiken
  - Microsoft® Office Excel 2011, Microsoft Corporation, USA
  - WinSTAT® für Microsoft Excel, Version 2007.1, R. Fitch Software, Bad Krotzingen, Deutschland
  - SPSS 16.0.1, SPSS Inc., Chicago, USA

2.2 Methodik

2.2.1 Patientenkollektiv

Die Datenerfassung erfolgte nach schriftlicher Einwilligung aus den EDV-Systemen der Kliniken und Institute sowie aus hard-copy Dokumenten. In den klinikinternen EDV-Systemen der Ulmer Universitäts-Kliniken sowie der Datenbank der Pathologieabteilung der Universität Ulm wurde unter den Schlagwörtern wie ‚Leiomyom', Leiomyosarkom', ‚Leimyoblastom', ‚Paragangliom', ‚GIST' und ‚Stromatumor' in Verbindung mit Begriffen wie ‚spindelzellig', ‚mesenchymal' oder ‚submukös' gesucht. Es wurden hierbei Daten retrospektiv bis zum Jahr 1992 berücksichtigt. Mehr als 25.000 Briefe und Berichte wurden nach diesen Schlagwörtern durchsucht. Um eine tatsächlich vorliegende GIST-Erkrankung zu ermitteln, erfolgten zum Teil auch immunhistochemische Nachfärbungen durch das Institut für Pathologie der Universität Ulm.

Des Weiteren wurden Daten zur Tumornachsorge mittels persönlicher oder telefonischer Patienten- und/oder Angehörigenbefragung sowie telefonischen Erkundigungen bei den

behandelnden Hausärzten der Patienten ermittelt. Dies wurde durch die Ethikkommission der Universitätsklinik (Nr. 90 + 91 / 2006) bewilligt.
Anschließend erfolgte die Dateneingabe in eine (von Herrn Dr. med. Michael Schmieder) eigens dafür entwickelte Datenbank.
Die Datenaquise und –eingabe der anfänglich in Ulm retrospektiv erhobenen Daten wurde durch alle neu hinzugekommenen GIST-Patienten prospektiv stetig ergänzt.
Um die Datenbank weiter auszubauen wurden GIST-Patienten aus umliegenden Krankenhäusern zusätzlich mit aufgenommen. Zu den Kooperationspartnern zählen mittlerweile die Kliniken Aalen, Augsburg, Bad Cannstadt, Biberach, Esslingen, Göppingen, Heidenheim, Kempten, Ludwigsburg, Ludwigshafen, Memmingen, Nürtingen, Ravensburg, Ruit, Katharinenhospital, Marienhospital und Robert-Bosch-Krankenhaus in Stuttgart, die Klinik Villingen-Schwenningen und das Bundeswehrkrankenhaus Ulm.
Als Kriterien für die Diagnose GIST waren folgende Punkte entscheidend:

- Übereinstimmung vom morphologischen und immunhistologischen Profil
- Morphologische Identifizierung einer spindel-, epitheloidzellig oder pleomorph mesenchymalen Neoplasie im Gastrointestinaltrakt

Insgesamt wurden für diese Auswertung Datensätze von 1021 GIST-Patienten eingeschlossen, wovon 174 Datensätze das Subkollektiv Ulm repräsentieren.

2.2.2 Datenerfassung und Klassifikation

Zu allen Patienten des Kollektivs wurden die verfügbaren Datensätze zunächst retrospektiv und die follow-up-Daten prospektiv in der Microsoft-Access-Datenbank archiviert.
Die Daten beinhalten Informationen zur Person, Angaben zum Hausarzt, Datum der Diagnosestellung sowie Art der Diagnosestellung (Zufallsbefund: ja/nein), Initialsymptomatik, durchgeführten Therapie mit Resektionssituation, Lokalisation, Pathologieparameter: Tumorgröße, Mitoserate, Mutationsstatus (sofern zugänglich), Färbungen, Risikoklassifikation, Auftreten von Rezidiven/Metastasen, Zeitpunkt des Follow-up-Endes durch Versterben oder Datum der letzten Konsultation sowie Vorkommen von Zweitneoplasien und Art der Zweitneoplasie. Im Ulmer Subkollektiv wurden die Patienten bezüglich Zweitneoplasien befragt. Im gesamten GIST-Register wurde diese Information ohne direkte Nachfrage miterfasst.
Die Tumornachsorge erfolgte nach Möglichkeit leitliniengerecht durch die Spezialambulanzen der jeweiligen Kliniken oder/und durch die weiter behandelnden Ärzte.
Die Einteilung der gastrointestinalen Stromatumoren erfolgte nach den, in der Einleitung beschriebenen, Risikoklassifikationen z.B. nach Fletcher et al [11] in die Kategorien high-

risk, intermediate-risk, low-risk und very low-risk (Tabelle 1a und 1b). Hierfür waren Nachbestimmungen der Mitoseraten auf 50 HPF in über 50 Fällen notwendig.

Zudem wurden die Tumoren zur Beurteilung und Auswertung in andere etablierte Risikoklassifikationssysteme eingeteilt, wie nach Miettinen et al [32] (Tabelle 2), Huang et al [19] (Tabelle 3), Hornick et al [18](Tabelle 4), Joensuu et al [21] (Tabelle 5) und das TNM-System nach UICC [45] (Tabelle 6).

Wird im Ergebnisteil und in dem folgenden von der Einteilung nach Fletcher et al [11] ist die Einteilung gemäß Tabelle 1b verwendet worden.

Tabelle 1a: Klassifikation Gastrointestinaler Stromatumoren bezüglich Malignitätsrisiko nach dem maximalen Durchmesser (Größe in Zentimetern (cm)) und der Mitoserate (MR) pro 50 high-power-fields (HPF) nach Fletcher et al [11]

Risiko	**Tumorgröße (cm)**	**MR pro 50 HPF**
very low	<2	<5
low	2-5	<5
intermediate	<5	6-10
	5-10	<5
high	>5	>5
	jede Größe	>10
	>10	jede MR

Tabelle 1b: Leicht modifizierte Klassifikation Gastrointestinaler Stromatumoren bezüglich Malignitätsrisiko nach dem maximalen Durchmesser (Größe in Zentimetern (cm)) und der Mitoserate (MR) pro 50 high-power-fields (HPF) nach Fletcher et al [11]

Risiko	**Tumorgröße (cm)**	**MR pro 50 HPF**
very low	<2	**≤5**
low	2-5	**≤5**
intermediate	**≤5**	6-10
	5-10	**≤5**
high	>5	>5
	jede Größe	>10
	>10	jede MR

Tabelle 2: Klassifikation Gastrointestinaler Stromatumoren bezüglich Malignitätsrisiko nach dem maximalen Durchmesser (Größe in Zentimetern (cm)) und der Mitoserate (MR) pro 50 high-power-fields (HPF) unter Berücksichtigung der Tumorlokalisation Magen und Dünndarm nach Miettinen et al [32]

Risikogruppe	Tumorgröße (cm)	MR pro 50 HPF	Lokalisation Magen	Lokalisation Dünndarm
Gruppe 1	≤2	≤5	very low	very low
Gruppe 2	>2 ≤5	≤5	low	low
Gruppe 3a	>5 ≤10	≤5	low	intermediate
Gruppe 3b	>10	≤5	intermediate	high
Gruppe 4	≤2	>5	low	high
Gruppe 5	>2 ≤5	>5	intermediate	high
Gruppe 6a	>5 ≤10	>5	high	high
Gruppe 6a	>10	>5	high	high

Tabelle 3:Klassifikation Gastrointestinaler Stromatumoren bezüglich Malignitätsrisiko nach dem maximalen Durchmesser (Größe in Zentimetern (cm)) und der Mitoserate (MR) pro 50 high-power-fields (HPF) in modizifierter Form nach Huang et al [19]

Risiko	Tumorgröße in cm	MR pro 50 HPF
risk level I	≤5	<5
risk level II	<5	6-10
	5-10	<5
risk level III	≤5	>10
	5-10	6-10
	>10	<5
risk level IV	>5	>10

Tabelle 4: Klassifikation Gastrointestinaler Stromatumoren bezüglich Malignitätsrisiko nach dem maximalen Durchmesser (Größe in Zentimetern (cm)) und der Mitoserate (MR) pro 50 high-power-fields (HPF) in modizifierter Form nach Hornick et al [18]; Gastrointestinale Stromatumoren einer anderen Lokalisation sind wie die Dünndarm-lokalisierten bezüglich des Risikos zu bewerten; Begriffserklärung: moderate entspricht bei Miettinen intermediate

Tumorbefunde		Risiko der Tumorprogression	
Mitoserate pro 50 HPF	Tumorgrösse in cm	Lokalisation Magen	Lokalisation Dünndarm
<5	≤2	very low	very low
<5	>2 ≤5	very low	low
<5	>5 ≤10	low	moderate
<5	>10	moderate	high
≥5	≤2	very low	moderate
≥5	>2 ≤5	moderate	high
≥5	>5 ≤10	high	high
≥5	>10	high	high

Tabelle 5: Klassifikation Gastrointestinaler Stromatumoren bezüglich Malignitätsrisiko nach dem maximalen Durchmesser (Größe in Zentimetern (cm)) und der Mitoserate (MR) pro 50 high-power-fields (HPF), zusätzlich nach Lokalisation (jede: jede Lokalisation im Gastrointestinaltrakt, nicht Magen: jede Lokalisation außer Magen) und Tumorruptur nach Joensuu et al [21]

Risiko	**Tumorgröße in cm**	**Mitoserate pro 50 HPF**	**Tumorlokalisation**
very low	<2,0	≤5	jede
low	2,1-5,0	≤5	jede
intermediate	2,1-5,0	>5	Magen
	<5,0	6-10	jede
	5,1-10,0	≤5	Magen
high	jede	jede	Tumorruptur
	> 10	jede	jede
	jede	>10	jede
	>5,0	>5	jede
	2,1-5,0	>5	nicht Magen
	5,1-10,0	≤5	nicht Magen

Tabelle 6a: Klassifikation Gastrointestinaler Stromatumoren bezüglich Malignitätsrisiko nach dem maximalen Durchmesser (Größe in Zentimetern (cm)) nach üblicher TNM-Klassifikation [45]; Größe in Zentimetern (cm) ergibt T-Stadium

T-Stadium	Größe
T1	≤2cm
T2	>2 und ≤5cm
T3	>5 und ≤10cm
T4	>10cm

Tabelle 6b: Klassifikation Gastrointestinaler Stromatumoren bezüglich Malignitätsrisiko nach dem maximalen Durchmesser (Größe in Zentimetern (cm)) und Mitoserate (MR) pro 50 high-power-fields (HPF) nach üblichen TNM-Klassifikation [45]; Alle UICC (Union for International Cancer Control) Stadiumsangaben sind gültig für N0, M0 (keine Lymphknotenmetastasen, keine Fernmetastasen), alle Tumoren mit Lymphknotenmetastasen oder Fernmetastasen werden als UICC Stadium IV gewertet. Zusätzlich geht bei der TNM-Stadiumseinteilung die Lokalisation (Magen/Omentum oder Dünndarm/andere Lokalisation) in die Beurteilung ein.

TNM Magen / Omentum				
Stadium	**T-Stadium**	**N-Stadium**	**M-Stadium**	**MR pro 50 HPF**
Ia	T1/2	N0	M0	≤5
Ib	T3	N0	M0	≤5
II	T1/2	N0	M0	>5
	T4	N0	M0	≤5
IIIa	T3	N0	M0	>5
IIIb	T4	N0	M0	>5
IV	jedes	N1	M0	jede
	jedes	jedes	M1	jede
TNM Dünndarm / andere Lokalisation				
Stadium	**T-Stadium**	**N-Stadium**	**M-Stadium**	**MR pro 50 HPF**
I	T1/2	N0	M0	≤5
II	T3	N0	M0	≤5
IIIa	T1	N0	M0	>5
	T4	N0	M0	≤5
IIIb	T2/3/4	N0	M0	>5
IV	jedes	N1	M0	jede
	jedes	jedes	M1	jede

2.2.3 Auswertung und Statistik

Bei der zur Verfügung stehenden Datenbank handelt es sich um retrospektive und prospektive Datensätze. Für die Auswertung und Darstellung entspricht dies einer kombinierten retro- und prospektiven Kohortenstudie.

Bei der Darstellung erfolgte eine deskriptive Statistik mit Bestimmung der Median- und Mittelwerte, Standardabweichung sowie Aufführen minimaler und maximaler Werte.

Überlebenszeitanalysen wurden anhand der Kaplan-Meier-Methoden bestimmt. Beim Vergleich mehrerer Subgruppen wurde zusätzlich der Log-Rank-Test zur Bestimmung eines statistisch signifikanten Unterschiedes durchgeführt. Für Stichprobengrößen wie in der hier vorliegenden Arbeit ist die Kaplan-Meier-Analyse dabei das Mittel der Wahl.

Zur Darstellung von Unterschieden der Mittelwerte zweier Subgruppen wurde der t-Test verwendet.

Zur Berechnung der Überlebenszeit wurde die Zeitspanne von dem Datum der Erstdiagnose bis zum Tod bzw. bis zum letzten bekannten Follow-up definiert.
Hierbei wurde zwischen dem Overall-Survival (OS) und dem krankheitsspezifischen Survival (DSS) unterschieden: Das Overall-Survival zeigt das Überleben der GIST-Patienten ohne Berücksichtigung der Ursache/des Grundes des Versterbens. Im krankheitsspezifischen Survival werden die Patienten dargestellt, deren Versterben in unmittelbarem Zusammenhang mit der Tumorerkrankung GIST stand. Gleichzeitig wurde das Versterben beim krankheitsspezifischen Survival als Beobachtungsende definiert.
Die Wahrscheinlichkeit des krankheitsfreien Überlebens (disease-free-survival) wurde mittels Kaplan-Meier-Methode berechnet. Als krankheitsfreies Überleben galt die Zeit zwischen Erstdiagnose und dem Auftreten von Metastasen, Rezidiven bzw. bis zum letzten erhobenen Follow-up oder bis zum Versterben sofern krankheitsfrei.
Lagen bei den durchgeführten Überlebenszeitanalysen Nachbeobachtungszeiten von weniger als drei Monaten vor wurden diese aus der Analyse ausgeschlossen, es sei denn es ereignete sich darin ein tumorbedinger oder nicht tumorbedingter Tod. Eine Patientin wurde aus der Analyse trotz ihres Versterbens ausgeschlossen, da die Diagnose erst post mortem via obductionem gestellt wurde (Nachbebachtungszeit somit 0 Jahre).

Die Berechnungen erfolgten mit Hilfe der Statistiksoftware WinSTAT® und SPSS®.

Zur Durchführung von Unabhängigkeitstests wurde die Kreuztabelle mit einem χ^2-Test angewendet. Wenn die Voraussetzungen hierfür nicht gegeben waren, erfolgte der exakte Test nach Fisher.
Statistische Signifikanz wurde ab einem Wert von $p<0,05$ angenommen (Signifikanzniveau $\alpha=0,05$).

Zur Risikoabschätzung eines krankheitsbedingten Ereignisses wurde die Odds Ratio ermittelt, da in der vorliegenden Untersuchung vorwiegend retrospektive Daten analysiert wurden.
Hierbei wird die Odds Ratio (OR) mit dem Konfidenzintervall (KI) wie folgt angegeben, es bezieht sich auf 95%.

OR = x [KI untere Grenze; KI obere Grenze]

2.2.4 Bemerkungen

Bei den im Folgenden angegebenen Prozentzahlen wurde auf eine Stelle nach dem Komma gerundet. Bei den Zeitangaben in Monaten erfolgte die Rundung auf eine Stelle nach dem Komma, bei Zeitangaben in Jahren auf zwei Nachkommastellen.

Die Angabe von p-Werten erfolgte auf drei Nachkommastellen gerundet.

Daher ist erklärlich, warum sich bei der Summe der prozentualen Anteile (wegen des Rundungsfehlers) keine exakten 100 Prozent ergeben.

3 Ergebnisse

In Abschnitt 3.1 erfolgt die allgemeine Darstellung des Ulmer Kollektivs in Bezug auf Lokalisation, klinisches Erkrankungsbild, durchgeführte Operation (Resektionsstatus), Pathologie mit Tumorgröße und Mitoserate, Risikoklassifikation und Überlebensraten.
Im Anschluss daran wird in Abschnitt 3.2 der Fokus auf das Vorkommen von Zweitneoplasien bei GIST-Patienten gerichtet. Insbesondere wird die Häufigkeit des Auftretens einer Zweitneoplasie bei den untersuchten GIST-Patienten dargestellt. Die verschiedenen Tumorentitäten innerhalb der Zweitneoplasien sowie die dazugehörigen Überlebensraten werden dargestellt.
In Abschnitt 3.3 wird eine Analyse für das gesamte GIST-Register in ähnlicher Abfolge wie in 3.1 dargestellt. Im Weiteren wird in Abschnitt 3.4 auf die Häufigkeit der aufgetretenen Zweitneoplasien sowie auf deren Tumorentitäten und Überlebensraten im gesamten GIST-Register eingegangen.

In den letzten beiden Abschnitten des Ergebnisteils werden die beiden untersuchten Kollektive miteinander verglichen. Abschnitt 3.5 zeigt den Vergleich des Ulmer Kollektivs mit dem gesamten GIST-Registers hinsichtlich der Häufigkeit der aufgetretenen Zweitneoplasien. Die Überlebensraten beider Kollektive werden in Abschnitt 3.6 verglichen.

3.1 Ulmer Kollektiv – Allgemeiner Teil

3.1.1 Beschreibung des Kollektivs

Im Ulmer Kollektiv wurden insgesamt 174 Patienten mit einem Gastrointestinalen Stromatumor erfasst. Davon liegen bei 154 Patienten Daten zum Follow-up bzw. disease-specific-survival vor. Bei 12 Patienten ließ sich keine eindeutige Aussage zum Diagnosedatum treffen und bei 8 Patienten liegt kein Follow-up vor.
Die mittlere Follow-up-Dauer beträgt 5,38 Jahre mit einem Konfidenzintervall von 4,72 bis 6,03 Jahren (Standardabweichung s_{st}=4,13) und einem medianen Wert von 4,75 Jahren. Als Minimum ergibt sich ein Wert von 0,25 Jahren; als ein Maximum besteht eine Nachbeobachtungszeit von 20,2 Jahren.

Es zeigt sich eine ausgewogene Geschlechterverteilung mit 50,6% (n=88) weiblichen und 49,4% (n=86) männlichen Patienten.

Bei der Auswertung des Erkrankungsalters zeigte sich ein mittleres Erkrankungsalter von 66,21 Jahren mit einer Standardabweichung der Stichprobe von S_{st} =13,59 Jahren, ein medianes Erkrankungsalter von 66,49 Jahren [min17,46; max94,09]. Die jüngste Patientin erkrankte im Alter von 17,46 Jahren, die älteste mit 94,09 Jahren.
Das Erkrankungsalter des Ulmer Kollektivs wird in Abbildung 1 dargestellt.

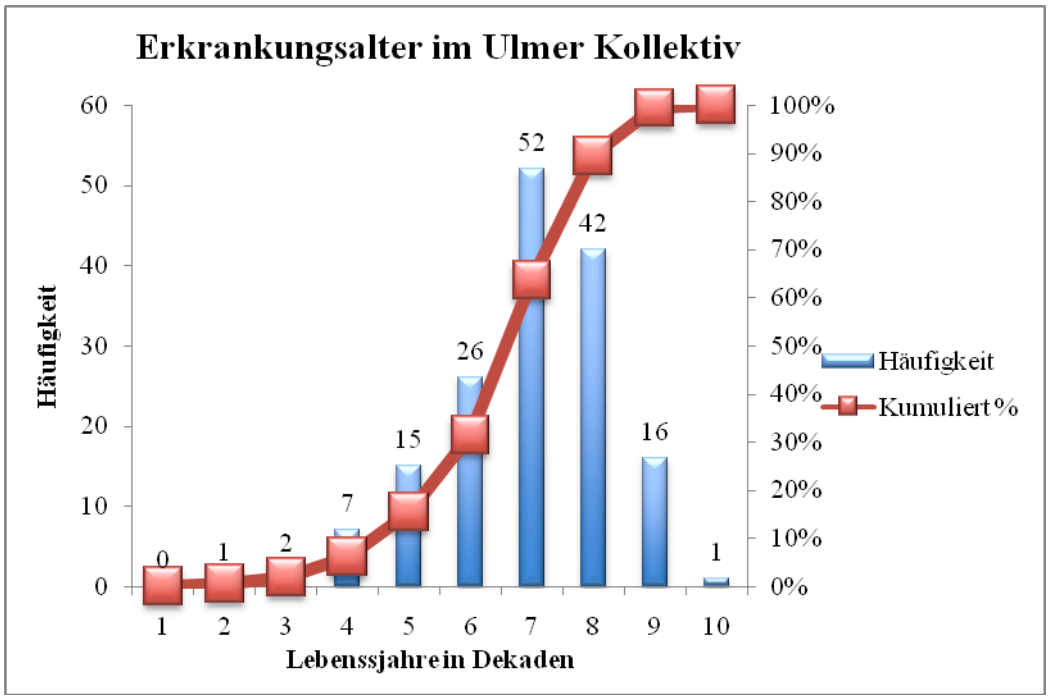

Abbildung 1: Erkrankungsalters der Ulmer Patienten im Histogramm, unterteilt in Lebensjahr-Dekaden, die prozentual kumulierten Werte erscheinen als geglättete Kurve; die Zahlen über den jeweiligen Balken entsprechen den absoluten Werten

Imatinib

Im Ulmer Kollektiv wurden 29 Patienten mit Imatinib behandelt, dies entspricht 19,7%. 80,3% wurden nicht mit Imatinib behandelt (n=118). Bei 27 Patienten lag keine eindeutige Aussage zur Imatinibtherapie vor.

3.1.2 Lokalisation der GIST

Die Gastrointestinalen Stromatumoren der Ulmer Patienten sind in 61,5% der Fälle im Magen lokalisiert, 32,5% betreffen den Dünndarm und 6% treten an einer anderen Lokalisation auf. In Abbildung 2 sind die Lokalisationen der GIST-Tumoren veranschaulicht.

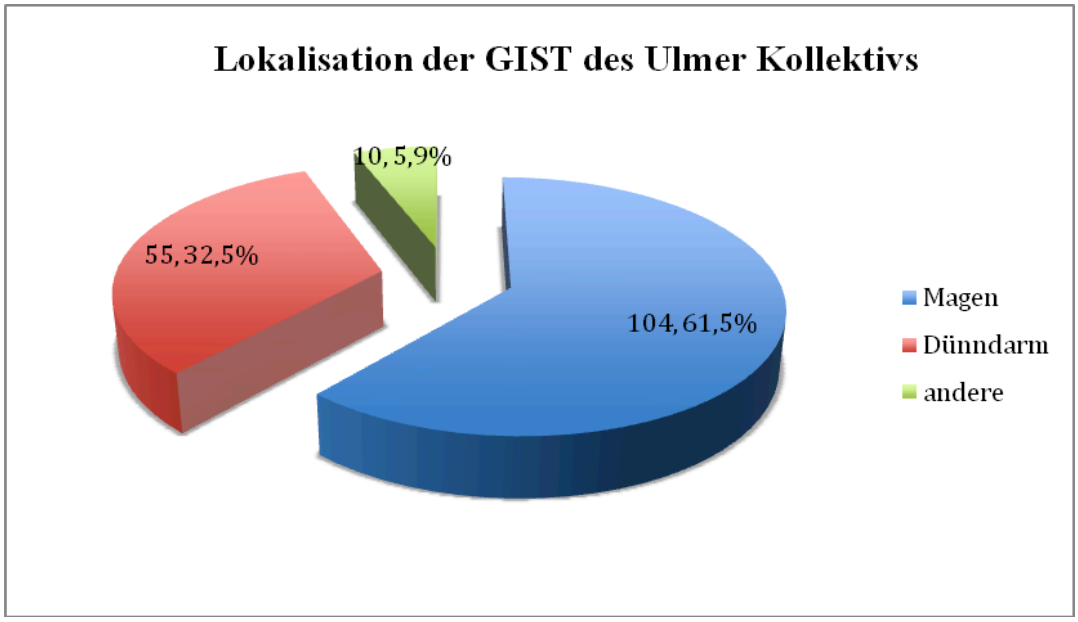

Abbildung 2: Lokalisation der Gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) im Ulmer Kollektiv, Beschriftung der Anteile in absoluten und prozentualen Werten, andere = andere Lokalisation beinhaltet Ösophagus, Kolon/Rektum und eGIST= extragastrointestinale GIST/sonstige

Unter den GIST des Dünndarms sind folgende Lokalisationen zusammengefasst: Duodenum: 6,5% (n=11), Jejunum 8,3% (n=14), Ileum 13% (n=22), im Dünndarm nicht näher bezeichnet waren 4,7% (n=8). Andere Lokalisation betreffen folgende GIST: 1,2% Ösophagus (n=2), 1,8% Kolon/Rektum (n=3) und 3% eGIST/sonstige (n=5). In Tabelle 7 sind diese Ergebnisse zusammengestellt.

Tabelle 7: Verteilung der Lokalisation der Gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) der Ulmer Patienten in Anzahl und Prozent, eGIST/sonstige = extragastrointestinale GIST: Omentum majus, Bursa omentalis, Ligamentum falciforme hepatis; n = Anzahl

Lokalisation		**n**	**Anteil**
Magen		**104**	**61,5%**
Dünndarm		**55**	**32,5%**
	Duodenum	11	6,5%
	Jejunum	14	8,3%
	Ileum	22	13%
	Dünndarm, nicht näher bezeichnet	8	4,7%
Ösophagus		**2**	**1,2%**
Kolon/Rektum		**3**	**1,8%**
eGIST/sonstige		**5**	**3,0%**
Insgesamt		**169**	**100%**
fehlende Angabe		5	

3.1.3 Klinisches Erkrankungsbild

3.1.3.1 Symptome

70,7% (n=94) der Ulmer Patienten mit Gastrointestinalem Stromatumor waren symptomatisch. Die Symptome (n=133) waren vielfältig und unspezifisch. Die drei häufigsten Symptome waren Bauchschmerzen (n=44), gastrointestinale Blutung (n=44) und Gewichtsverlust (n=15). Symptomfrei waren 39 Patienten (29,3%). Zu 41 Patienten ließ sich keine Aussage zu den Symptomen treffen.

Weitere angegebene Symptome waren Übelkeit/Erbrechen (n=9) und eine beschriebene Raumforderung (n=9). Zu den selten genannten Symptomen gehören Dysphagie, Diarrhoe, Aszites, Refluxbeschwerden und Fieber. Bei den Symptomen sind Mehrfachnennungen enthalten.

3.1.3.2 Zufallsbefund

Die Ulmer GIST-Patienten (n=174) wurden in 145 Fällen bezüglich des Zufallsbefundes beurteilt, wobei die GIST-Erkrankung inzidentell in der Routinediagnostik einer anderen Erkrankung, intraoperativ oder sogar inzidentell in der Pathologie aufgefallen ist.

Der GIST ist bei 35,9% (n=52) der Patienten als Zufallsbefund aufgefallen. Dabei fand sich eine mittlere Größe von 4,2cm (s_{st}=4,72), bei einem Medianwert von 2,3cm [min 0,4cm; max 20,0cm].

Im Vergleich waren die nicht als Zufallsbefund gewerteten symptomatischen GIST (64,1%, n=93) im Mittelwert 8,01cm groß, bei einem Medianwert von 5,9cm [min 1,5cm; max 30cm].

Bei den inzidentellen GIST fand sich ein circa halb so großer Tumordurchmesser im Vergleich zu den symptomatischen GIST. Sie sind signifikant kleiner als die symptomatischen GIST bzw. diese signifikant größer ($p<0,001$, t-Test).

3.1.4 Durchgeführte Operationen / erreichte R-Situation

Zu den insgesamt 174 vorliegenden Gastrointestinalen Stromatumoren konnte in 149 Fällen eine eindeutige Angabe zum durchgeführten Eingriff ermittelt werden. Es wurden 51% (n=76) Mageneingriffe, 27,5% (n=41) Dünndarmeingriffe und 21,5% (n=32) andere Abdominaleingriffe durchgeführt. Eine Übersicht über die durchgeführten Eingriffe enthält Tabelle 8.

Tabelle 8: Übersicht der Verteilung der Operationen Ulmer Patienten mit Gastrointestinalem Stromatumor; n=Anzahl

Operationen	n	Prozent
Mageneingriffe	76	51%
Dünndarmeingriffe	41	27,5%
andere Abdominaleingriffe	32	21,5%

Unter den Mageneingriffen (n=76) fanden sich Gastrektomien (n=12), eine subtotale Gastrektomie (n=1), 2/3-Magenresektionen (n=10), Magen-Wedge-Resektionen (n=44), laparoskopische Magen-Wedge-Resektionen (n=7), eine Magenmanschettenresektion (n=1) und eine Magenbiopsie (n=1).
Unter den Dünndarmeingriffen (n=41) fanden sich Duodenalteilresektionen (n=8), Dünndarmsegmentresektionen (n=32) und eine laparoskopisch assistierte Dünndarmsegmentresektion (n=1).
Unter den anderen Eingriffen (n=32) fanden sich nicht näher bezeichnete Tumorresektionen (n=14), Multiviszeralresektionen (n=6), Whipple'sche Operationen (n=6), Ösophagektomien (n=3), eine Leberteilresektion (n=1), eine Rektosigmoidresektion (n=1) und eine transanale endoskopische Tumorabtragung (n=1).

Die Präparate wurden hinsichtlich der Resektionsränder in der Pathologie beurteilt. Hierbei war bei 132 der insgesamt 174 GIST ein eindeutiger Resektionsstatus angegeben. Davon waren 117 GIST R0-reseziert (88,6%), 15 GIST wurden R1- oder R2-reseziert (11,4%).

3.1.5 Pathologieparameter

3.1.5.1 Zellmorphologie

Bei den Patienten des Ulmer Kollektivs waren 90,9% der Tumoren spindelförmig (n=140), 9,1% waren von epitheloidzellartigem oder gemischtzelligem Wachstumsmuster (n=14); bei n=20 war die Morphe nicht eindeutig zu eruieren.

3.1.5.2 Tumorgröße

165 der Gastrointestinalen Stromatumoren konnten bezüglich ihrer primären Tumorgröße beurteilt werden. Bei 9 Tumoren war keine Aussage hierzu möglich (z.B. primär disseminiertes Wachstum, Biopsate etc.). Der Mittelwert betrug 6,5cm (s_{st}=6,1cm), der mediane Wert 4,5cm [min 0,4cm; max 40cm]. Der größte Tumordurchmesser betrug 40cm, der kleinste Tumor 0,4cm.

17 GIST waren bei der Diagnose kleiner als 1cm (10,3%), davon ist allein ein Patient tumorbedingt verstorben (5,8%). 72 GIST (43,6%) waren bei der Diagnosestellung 1cm oder größer, jedoch nicht größer als 5cm. 37 der Tumoren (22,4%) waren 5cm oder größer, aber nicht größer als 10cm. 39 der GIST (23,6%) waren zum Zeitpunkt der Diagnose größer als 10cm. Von den GIST-bedingt Verstorbenen waren 71,4% grösser als 10cm. In Tabelle 9 sind die Ergebnisse zur Tumorgröße zusammengefasst.

Tabelle 9: Tumorgröße des Ulmer GIST-Kollektivs (GIST= Gastrointestinaler Stromatumor) prozentual und in absoluten Zahlen aufgeteilt in Gruppen nach Größe (cm = Zentimeter, n = Anzahl)

Tumorgröße	< 1cm	≥1cm <5cm	≥5cm <10cm	≥10cm	jede Größe
n	17	72	37	39	165
Prozent	10,3%	43,6%	22,4%	23,6%	100%

3.1.5.3 Mitoserate

Eine Aussage zur Mitoserate des Primärtumors konnte bei 127 Gastrointestinalen Stromatumoren ermittelt werden. In 47 Fällen war keine Aussage möglich.

Die Mitoseraten beziehen sich auf eine Fläche von 50 high-power-fields (HPF).

Hierbei waren in 80 der 127 beurteilten Tumoren weniger als 5 Mitosen in 50 HPF nachzuweisen. 5 oder mehr Mitosen, jedoch weniger als 10 Mitosen pro 50 HPF fanden sich in 22 Fällen. In 25 Fällen waren mehr als 10 Mitosen pro 50 HPF nachweisbar. Die minimale Mitoserate betrug 0, die maximale Mitoserate betrug 116 pro 50 High-Power-Fields (HPF). Die Ergebnisse bezüglich Mitoserate sind in Tabelle 10 dargestellt.

Tabelle 10: Mitoserate des Ulmer GIST-Kollektivs (GIST= Gastrointestinaler Stromatumor) prozentual und in absoluten Zahlen aufgeteilt in Gruppen nach Mitoserate (HPF= high power fields, n=Anzahl)

Mitoserate pro 50 HPF	< 5	≥5 <10	≥10	jede Mitoserate
n	80	22	25	127
Prozent	63,0%	17,3%	19,7%	100%

Bei den Untersuchungen der Pathologie konnte in 132 von 174 Fällen eine Bestimmung des Proliferationsmarkers MiB-1 ermittelt werden, siehe Tabelle 11.

Tabelle 11: Proliferationsmarker MiB-1 des Ulmer GIST-Kollektivs (GIST= Gastrointestinaler Stromatumor) prozentual und in absoluten Zahlen aufgeteilt in Gruppen nach Proliferationsmarkeranteil (n = Anzahl)

MiB-1	< 10%	≥10% <50%	≥50%	alle
n	114	17	1	132
Prozent	86,4%	12,9%	0,8%	100,1%

3.1.5.4 Färbungen

Bei den 174 beurteilten Gastrointestinalen Stromatumoren konnte in 160 Fällen ein eindeutiger Befund betreffend CD117 (c-kit) ermittelt werden. 157 Färbungen waren positiv für c-kit. Dies entspricht 98,1%. 3 Färbungen waren negativ (1,9%). In 14 Fällen konnte keine Aussage zur c-kit-Färbung getroffen werden.

Bei 142 der insgesamt 174 wurde eine CD34 Färbung durchgeführt. Davon waren 118 positiv (83,1%), in 24 Fällen (16,9%) war die Färbung negativ. Bei 32 der Proben des Ulmer Kollektivs erfolgte keine CD34-Färbung.

Fakultativ durchgeführte immunhistologische Färbungen wurden nur bei einem Teil der GIST durchgeführt. Dies erklärt sich im Wesentlichen historisch. Die davon verfügbaren immunhistologischen Befunde wurden ebenfalls in der Datenbank erfasst und in dieser akzeptablen Unvollständigkeit mitanalysiert. Es handelt sich dabei um die Parameter Protein S100, NSE (neuronenspezifische Enolase), Aktin, Desmin und Vimentin.
In 100 Schnitten ist eine S100-Färbung durchgeführt worden, diese war in 97 Fällen (97%) negativ, in 3 Fällen (3%) positiv. In 74 Fällen ist keine S100-Färbung erfolgt.
Eine NSE-Färbung erfolgte allein in 13 Fällen, bei 8 von 13 Untersuchungen war diese Färbung positiv, in 5 von 13 Untersuchungen negativ. In der Mehrzahl der Fälle (n=161) ist keine Bestimmung erfolgt.

Aktin wurde in 113 Fällen immunhistochemisch untersucht. Dabei waren 88 (77,9%) negativ, 25 (22,1%) positiv für diese Färbung. 61 GIST wurden nicht hinsichtlich Aktin untersucht.

Die Desminfärbung war in 75 von 80 bestimmten Fällen negativ, in 5 Fällen ergab sich eine positive Färbung. Über die Hälfte der Tumore (n=94) wurden bezüglich Desmin nicht untersucht.

Die Vimentinfärbung wurde in 42 Fällen durchgeführt und zeigte in 100% eine positive Anfärbung für diesen Marker. In den 132 anderen Gastrointestinalen Stromatumoren wurde diese Färbung nicht durchgeführt.

3.1.6 Risikoklassifikation

Anhand der Tumoreigenschaften, wie Tumorgröße und Mitoserate, ggf. auch Lokalisation, Tumorruptur u.a. wurden die Gastrointestinalen Stromatumoren in die verschiedenen Klassifikationssysteme zur Beurteilung ihres Malignitätspotentials nach chirurgischer Resektion eingeteilt.

Zunächst wird in Tabelle 12 die Verteilung der Risikoklassen (very low, low, intermediate und high risk) tabellarisch in prozentualen Anteilen der Risikoklassifikationssysteme der Autoren Fletcher et al [11], Miettinen et al [32], Huang et al [19], Hornick et al [18] und Joensuu et al [21] dargestellt. Die Tabelle 13 zeigt die Unterteilung der high risk und non-high risk Gruppen. Anschließend werden die verschiedenen Risikoklassifikationen einzeln beschrieben.

Tabelle 12: Einteilung des Ulmer Kollektivs mit Gastrointestinalem Stromatumor in die Risikoklassifikationen nach Fletcher et al [11], Miettinen et al [32], Huang et al [19], Hornick et al [18] und Joensuu et al [21]; Angaben in Prozent, n = Anzahl der beurteilbaren Patienten der jeweiligen Risikoklassifikation; die Klassifikation nach Huang et al [19] (Level I bis IV) wurde mit very-low-risk bis high-risk angepasst, Hornick et al [18]: moderate-risk entspricht intermediate risk.

Risikoklassifikation	**n**	***very-low-risk***	***low-risk***	***intermediate-risk***	***high-risk***
Fletcher et al	145	19,3%	31%	15,9%	33,8%
Miettinen et al	136	22,8%	41,9%	7,4%	27,9%
Huang et al	132	54,5%	17,4%	11,4%	16,7%
Hornick et al	142	38%	22,5%	7%	32,4%
Joensuu et al	146	21,2%	28,8%	14,4%	35,6%

Tabelle 13: Einteilung des Ulmer Kollektivs mit Gastrointestinalem Stromatumor in die Risikoklassifikationen nach Fletcher [11], Miettinen [32], Huang [19], Hornick [18] und Joensuu [21] in high und non-high (non-high umfasst very low, low und intermediate), Angaben in Prozent, n = Anzahl der beurteilbaren Patienten der jeweiligen Risikoklassifikation

Risikoklassifikation	**n**	***non-high-risk***	***high-risk***
Fletcher et al	145	66,2%	33,8%
Miettinen et al	141	73%	27%
Huang et al	141	84,4%	15,6%
Hornick et al	142	67,6%	32,4%
Joensuu et al	146	64,4%	35,6%

3.1.6.1 Risikoklassifikation nach Fletcher

Entsprechend der Risikoklassifikation nach Fletcher et al [11] konnten 145 der insgesamt 174 Gastrointestinalen Stromatumoren beurteilt werden.

Hierbei wurden 28 (19,3%) in die Risikoklasse very low-risk eingestuft. 45 (31%) wurden als low-risk, 23 (15,9%) als intermediate-risk und 49 (33,8%) als high-risk eingeteilt. In 29 Fällen konnte keine Einteilung nach Fletcher et al [11] erfolgen.

Unterscheidet man diese 145 GIST in der Fletcherklassifikation zwischen high-risk und non-high-risk erhält man folgende Verteilung: 33,8% high-risk (n=49) und 66,2% non-high-risk (n=96) entsprechend 1 zu 2 high- zu non-high-risk GIST (unter non-high-risk werden intermediate, low und very low-risk zusammengefasst).

3.1.6.2 Risikoklassifikation nach Miettinen

Entsprechend der Risikoklassifikation nach Miettinen et al [32] konnten 136 der insgesamt 174 Gastrointestinalen Stromatumoren beurteilt werden.

Hierbei wurden 31 (22,8%) in die Risikoklasse very low eingestuft. 57 (41,9%) wurden als low-risk, 10 (7,4%) als intermediate-risk und 38 (27,9%) als high-risk eingeteilt. In 38 Fällen konnte keine Einteilung nach Miettinen erfolgen.

Unterscheidet man diese nach Miettinen et al [32] klassifizierten GIST zwischen high-risk und non-high-risk erhält man folgende Verteilung: 27% high-risk (n=38) und 59,2% non-high-risk GIST (n=103) entsprechend circa 1 zu 2 high- zu non-high-risk GIST (unter non-high-risk werden intermediate, low und very low-risk verstanden).

3.1.6.3 Risikoklassifikation nach Huang

Entsprechend der Risikoklassifikation nach Huang et al [19] konnten 132 GIST beurteilt werden. Die Einteilung nach Huang et al [19] mit den Leveln I bis IV wurde zum Vergleich mit den anderen Risikoklassifikationen entsprechend mit very low-risk bis high-risk angegeben.

72 der Fälle wurden als very low-risk (54,5%) klassifiziert, 23 wurden als low-risk (17,4%), 15 als intermediate-risk (11,4%) und 22 als high-risk (16,7%) eingeteilt. In 42 Fällen konnte keine Einteilung nach Huang et al [19] erfolgen.
Unterscheidet man diese nach Huang et al [19] klassifizierten GIST zwischen high-risk und non-high-risk ergibt sich folgende Zusammensetzung: 15,6% high-risk (n=22) und 84,4% non-high-risk (n=119), entsprechend einem Verhältnis von circa 1 zu 6 high- zu non-high-risk (als non-high werden very low-risk, low-risk und intermediate-risk zusammengefasst).

3.1.6.4 Risikoklassifikation nach Hornick

Entsprechend der Klassifikation nach Hornick et al [18] wurden 142 der Gastrointestinalen Stromatumoren beurteilt. Die von Hornick et al [18] als moderate-risk bezeichnete Risikogruppe wurde der intermediate-risk-Gruppe zum vereinfachten Vergleich mit den anderen Risikoklassifikationen in der Bezeichnung gleichgestellt.
Hierbei wurden 54 (38%) in die Risikoklasse very low eingestuft. 32 (22,5%) wurden als low-risk, 10 (7%) als intermediate-risk und 46 (32,4%) der high-risk eingeteilt. In 32 Fällen konnte keine Einteilung nach Hornick et al [18] erfolgen.
Unterscheidet man diese nach Hornick et al [18] klassifizierten Gastrointestinalen Stromatumoren zwischen high-risk und non-high-risk erhält man folgende Verteilung: 32,4% high-risk (n=46) und 67,6% non-high-risk (n=96) entsprechend einem Verhältnis von 1 zu 2 high- zu non-high-risk GIST (als non-high werden very low-risk, low-risk und intermediate-risk zusammengefasst).

3.1.6.5 Risikoklassifikation nach Joensuu

Entsprechend der Risikoklassifikation nach Joensuu et al [21] konnten 146 der insgesamt 174 Gastrointestinalen Stromatumoren beurteilt werden.
Hierbei wurden 31 (21,2%) in die Risikoklasse very low eingestuft. 42 (28,8%) wurden als low-risk, 21 (14,4%) als intermediate-risk und 52 (35,6%) als high-risk eingeteilt. In 28 Fällen konnte keine Einteilung nach Joensuu et al [21] erfolgen.
Unterscheidet man innerhalb der Joensuu-Klassifikation die beurteilten 146 Gastrointestinalen Stromatumoren lediglich zwischen high-risk und non-high-risk erhält man folgende Verteilung: 35,6% high-risk (n=52) und 64,4% non-high-risk (n=94) entsprechend einem Verhältnis von circa 1 zu 2 high- zu non-high-risk GIST (unter non-high-risk werden intermediate, low und very low-risk verstanden).

3.1.6.6 Risikoklassifikation nach TNM

In der TNM-Klassifikation [45] konnten 164 bezüglich des T-Stadiums beurteilt werden. Hierbei waren 38 (23,2%) dem T1-Stadium, 60 (36,6%) dem T2-Stadium, 34 (20,7%) dem T3-Stadium und 32 (19,5%) dem T4-Stadium zuzuordnen. Bei 10 Fällen konnte keine Zuordnung des T-Stadiums erfolgen.

In 163 Fällen wurde eine Aussage über den Lymphknotenstatus gemacht, hierbei waren 162 (99,4%) als N0 klassifiziert worden. In einem Fall (0,6%) lag eine Lymphknotenmetastase vor (N1). Zu 11 Fällen wurde keine Aussage über das N-Stadium getroffen.

Eine Bestimmung des M-Stadiums konnte in 145 Fällen erfolgen. 124 Fälle wiesen ein M0-Stadium auf (85,5%), in 21 Fällen war eine Metastasierung (M1) (14,5%) bereits primär nachweisbar. Zu 29 Fällen lies sich hierzu keine Aussage machen.

Insgesamt ergibt sich in 134 Fällen folgende TNM-Klassifikation [45]. In 40 Fällen ist kein vollständiges TNM-Stadium zu erheben. In Tabelle 14 sind die TNM-Stadien für das Ulmer Kollektiv zusammengefasst.

Tabelle 14: Darstellung der TNM-Stadien [45] mit Anzahl und prozentualen Verteilungen des Ulmer GIST-Kollektivs (GIST= Gastrointestinaler Stromatumor); Angaben in Prozent, n = Anzahl der beurteilbaren Patienten

TNM-Stadium	n	Prozent
I	26	19,4%
Ia	39	29,1%
Ib	14	10,4%
II	10	7,5%
IIIa	5	3,7%
IIIb	19	14,2%
IV	21	15,7%

3.1.7 Überlebensraten

Überlebensdaten (disease-specific-survival (DSS), disease-free-survival (DFS), overall-survival (OS) und Dauer des Follow-up) konnten bei 154 GIST-Patienten des Ulmer Kollektivs erhoben werden. Bei 12 Patienten war keine Aussage zum Diagnosedatum möglich, 8 Patienten wurden aus der Follow-up-Nachsorge verloren.

Die mittlere Follow-up-Dauer beträgt 5,38 Jahre, bei einem medianen Wert von 4,74 Jahren (Standardabweichung s_{st}=4,13; Konfidenzintervall von 4,72 bis 6,03 Jahren).

Als Minimum ergibt sich ein Wert von 0,25 Jahren, als ein Maximum besteht eine Nachbeobachtungszeit von 20,2 Jahren.

Insgesamt verstarben 49 Patienten, hierunter 22 GIST-bedingt.

Die 1-, 3- und 5-Jahres-Overall-Survival-Rate (Überlebenswahrscheinlichkeit) beträgt 93,2%, 80,8% und 72,8%. Nach 10 Jahren und nach 20 Jahren beträgt die Überlebenswahrscheinlichkeit 55,9%. Abbildung 3 stellt das Overall-Survival für das Ulmer GIST-Kollektiv als Kaplan-Meier-Kurve dar.

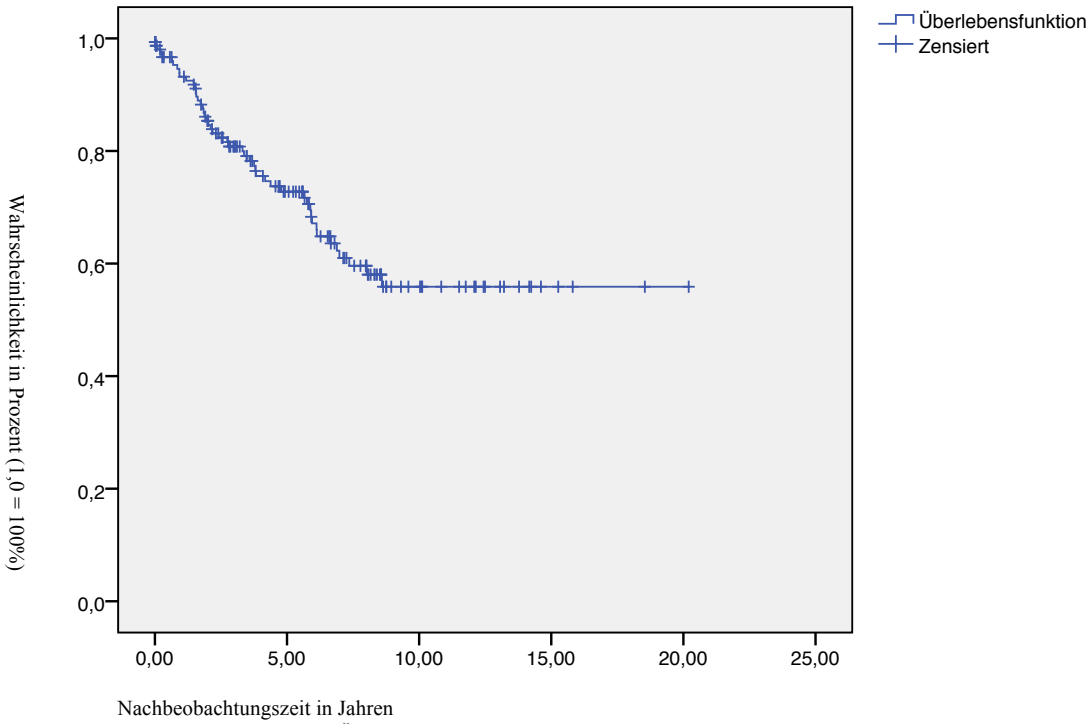

Abbildung 3: Wahrscheinlichkeit des gesamten Überlebens der an Gastrointestinalen Stromatumoren erkrankten Patienten der Ulmer Patienten als Kaplan-Meier-Kurve, zensierte Fälle erscheinen als Kreuze

Berücksichtigt man nur die GIST-bedingten Todesfälle (disease-specific-survival (DSS)) errechnet sich die 1-, 3- und 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit (bei Berücksichtigung des krankheitsbedingten Todes) auf 97,2%, 89,6% und 85,3%. Nach 10 Jahren und 20 Jahren lebten noch 79,2 % der GIST-erkrankten Patienten.

Die GIST-bedingt verstorbenen Patienten erkrankten mit einem mittleren Alter von 66,75 Jahren (Konfidenzintervall 61,30-72,20) (s_{st}=12,61 Jahren) und im medianen Alter von 68,18 Jahren. Der jüngste GIST-bedingt Verstorbene erkrankte im Alter von 43,33, der älteste GIST-bedingt Verstorbene erkrankte im Alter von 89,27 Jahren. In Abbildung 4 ist die Wahrscheinlichkeit des krankheitsspezifischen Überlebens der an GIST erkrankten Ulmer Patienten in einer Kaplan-Meier-Kurve dargestellt.

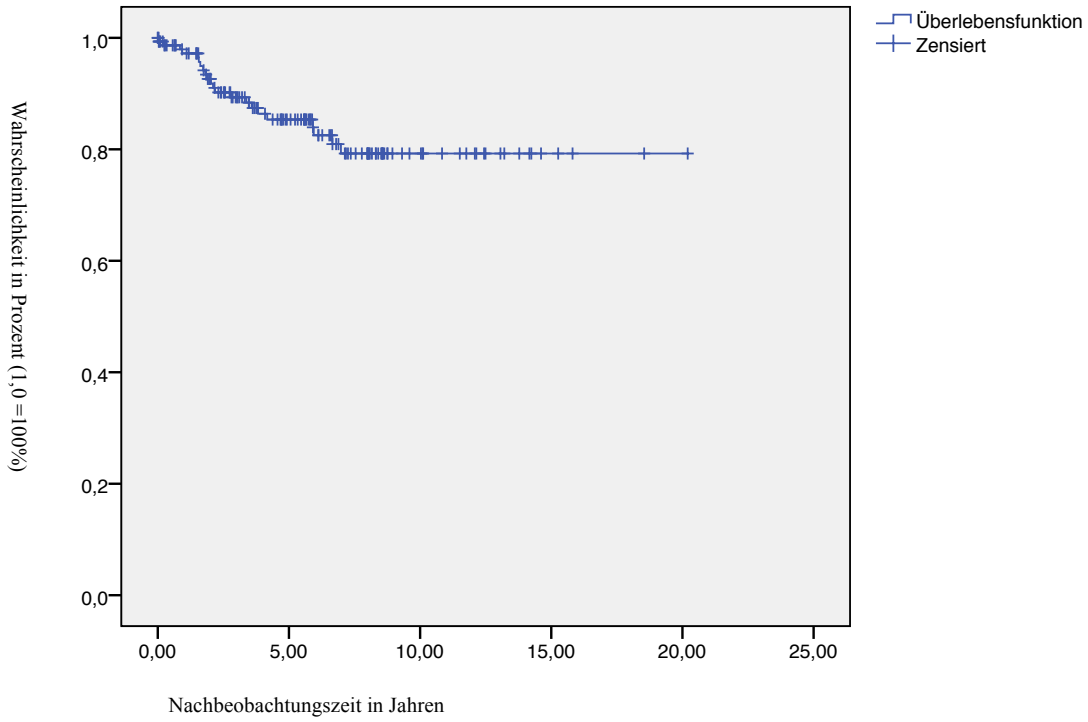

Abbildung 4: Wahrscheinlichkeit des krankheitsspezifischen Überlebens der an Gastrointestinalen Stromatumoren erkrankten Ulmer Patienten als Kaplan-Meier-Kurve, zensierte Fälle erscheinen als Kreuze

Stellt man die high-risk-Patienten den non-high-risk-Patienten (klassifiziert nach Fletcher et al [11]) gegenüber zeigen sich in Abbildung 5 dargestellte Überlebenskurven für das disease-specific-Survival. Es ergeben sich folgende 1-, 3- und 5-Überlebenswahrscheinlichkeiten bei Berücksichtigung der GIST-bedingten Todesfälle (disease-specific-survival (DSS)) für die high-risk-Patienten: 93,3%, 76,7% und 71,4%. Nach 10 Jahren lebten noch 53,2 %.

Für die non-high-risk-Patienten ergeben sich bei Berücksichtigung der GIST-bedingten Todesfälle 1-, 3- und 5-Überlebenswahrscheinlichkeiten von 98,5%, 98,5% und 94,6% (disease-specific-survival (DSS)). Nach 10 Jahren lebten noch 95,6% der non-high-risk-Patienten, siehe Abbildung 5.

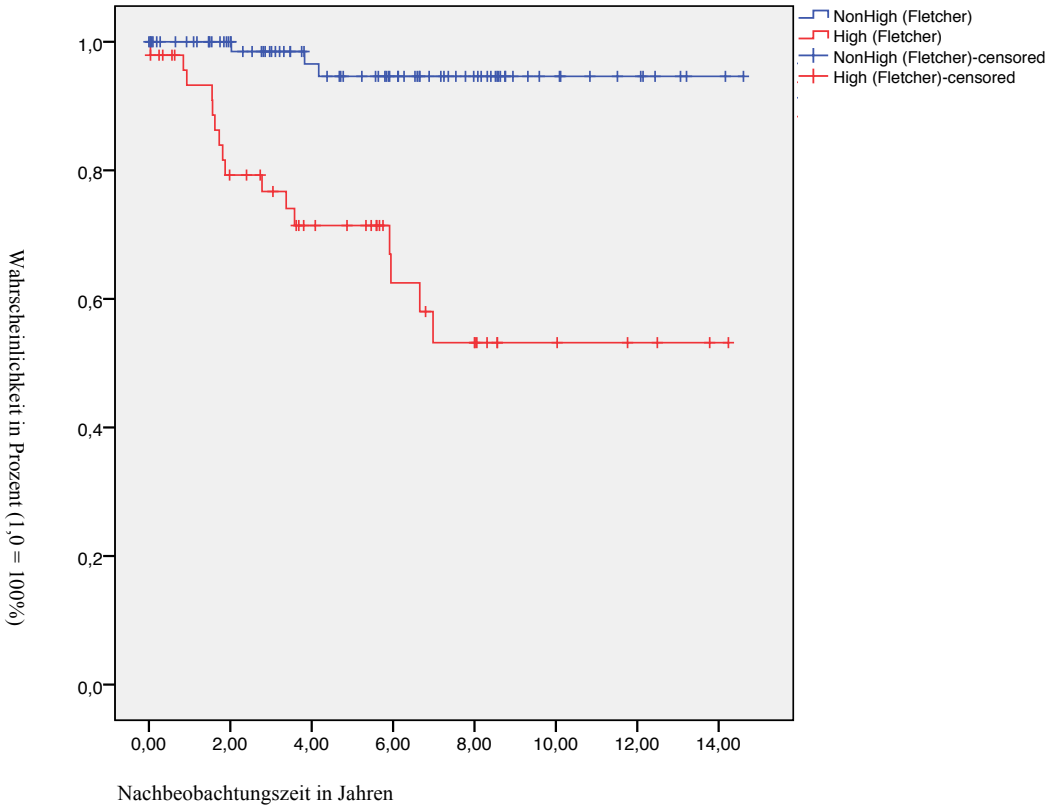

Abbildung 5: Wahrscheinlichkeit des krankheitsspezifischen Überlebens der an Gastrointestinalen Stromatumoren erkrankten Ulmer Patienten in einer Gegenüberstellung als Kaplan-Meier-Kurve von non-high-risk- (blaue Kurve) und high-risk-GIST (rote Kurve), klassifiziert nach Fletcher et al [11]; die non-high Gruppe enthält die Risiken very low, low und intermediate; zensierte Fälle erscheinen als Kreuze

3.1.8 Lokalrezidive / Metastasen

Von den 174 Ulmer Patienten entwickelten insgesamt 40 Patienten Metastasen (23%). Synchron waren bereits 20 (11,5%) der Patienten metastasiert.

Ein Lokalrezidiv alleine - ohne Metastasen – fand sich in keinem Fall des Ulmer Kollektivs. Die Metastasierung fand durchschnittlich nach 2,99 Jahren (Mittelwert) statt (s_{st}=2,53 Jahre), median 2,2 Jahre [min 0,45 Jahre; max 9,7 Jahre].

Von den 40 Patienten mit einer metastasierten GIST-Erkrankung wurden 88,2% (n=30) als high-risk, 5,9% (n=2) als intermediate-risk, 5,9% (n=2) als low-risk und 0% (n=0) als very low nach Fletcher et al [11] eingestuft. 6 Patienten der metastasierten GIST-Patienten konnten nicht nach Fletcher et al [11] klassifiziert werden.

Nimmt man eine Einteilung des Risikos nach Miettinen et al [32] vor, so ergibt sich für die metastasierten GIST-Patienten folgende Konstellation: 79,3% (n=23) high-risk, 10,3% (n=3) intermediate-risk, 10,3% (n=3) low-risk und 0% (n=0) very-low-risk. Von den metastasierten GIST-Patienten waren 11 nicht nach Miettinen klassifizierbar.

Für die metastasierten GIST-Erkrankten findet sich in der Kaplan-Meier-Kurven-Analyse eine 1-, 2- ,3- und 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit (disease-specific-survival) von 89,7%, 74,4%, 66,5% und 57,9%. Die 10- sowie die 20-Jahresüberlebensrate wird auf 40,1% geschätzt. In Abbildung 6 ist die Wahrscheinlichkeit des krankheitsspezifischen Überlebens der metastasierten GIST-Patienten des Ulmer Kollektivs als Kaplan-Meier-Kurve dargestellt.

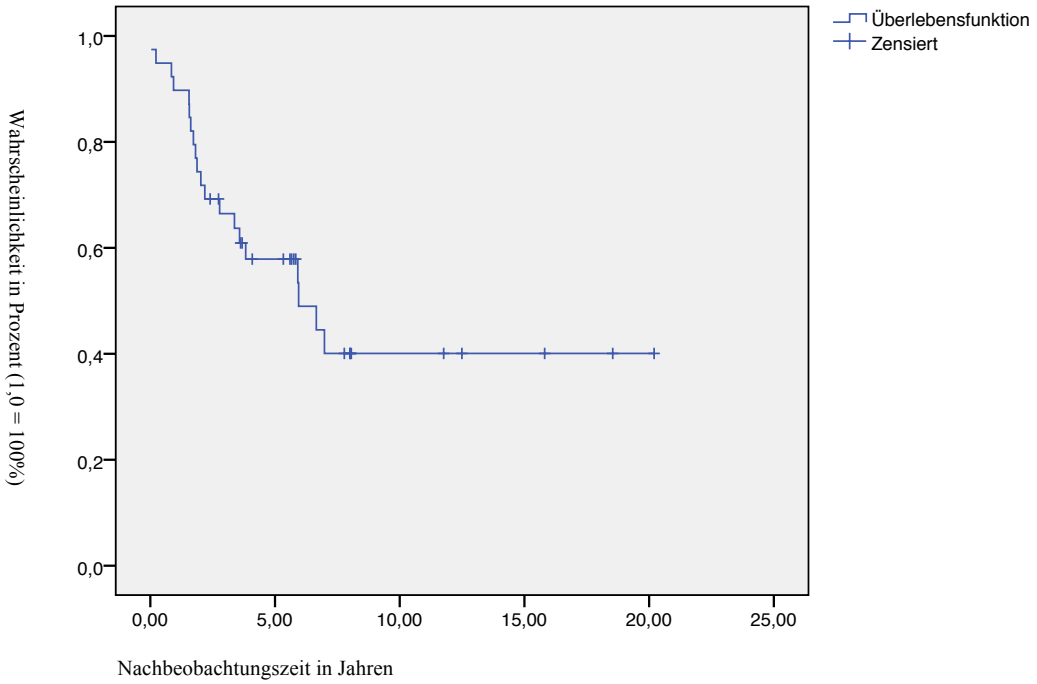

Abbildung 6: Wahrscheinlichkeit des krankheitsspezifischen Überlebens, der an Gastrointestinalen Stromatumoren erkrankten metastasierten Patienten des Ulmer Kollektivs als Kaplan-Meier-Kurve, zensierte Fälle erscheinen als Kreuze

3.2 Ulmer Kollektiv - Zweitneoplasien

3.2.1 Häufigkeiten der Zweitneoplasien

Von den insgesamt 174 Patienten des Ulmer GIST-Kollektivs konnte in 143 Fällen eine eindeutige Aussage zum Vorhandensein einer weiteren Neoplasie gemacht werden. In 31 Fällen steht die Klärung betreffend zusätzlicher Neoplasien noch aus oder war trotz Anfrage ungewiss geblieben, hierunter sind neun verstorbene Patienten.

Insgesamt waren 81 der GIST-Patienten von einer zusätzlichen benignen oder malignen Neoplasie betroffen (56,6%).

Es zeigt sich eine ausgewogene Geschlechterverteilung mit 50,6% (n=41) weiblichen und 49,4% (n=40) männlichen von einer Zweitneoplasie betroffenen GIST-Patienten.

Die von einer Zweitneoplasie betroffenen Patienten sind im Mittel mit 65,36 Jahren am Gastrointestinalen Stromatumor erkrankt (Standardabweichung der Stichprobe s_{st}=12,93 Jahre); das mediane Erkrankungsalter betrug 66,87 Jahre [min 24,52; max 94,09].
Bei 60 der 143 abgeklärten GIST-Patienten (42%) waren 73 bösartige Zweitneoplasien nachweisbar. 11 GIST-Patienten waren von zwei malignen Zweitneoplasien zusätzlich betroffen, bei einem GIST-Patient zeigten sich sogar drei zusätzliche maligne Neoplasien.

Benigne Zweitneoplasien wurden bei 30 GIST-Patienten nachgewiesen (21%), insgesamt traten 36 benigne Neoplasien auf, das bedeutet sechs Patienten wiesen zwei benigne Neoplasien auf. 24 der GIST-Patienten hatten eine benigne Neoplasie jeweils zusätzlich zur Erkrankung des Gastrointestinalen Stromatumors. Die Abbildung 7 stellt diese Ergebnisse zusammen.

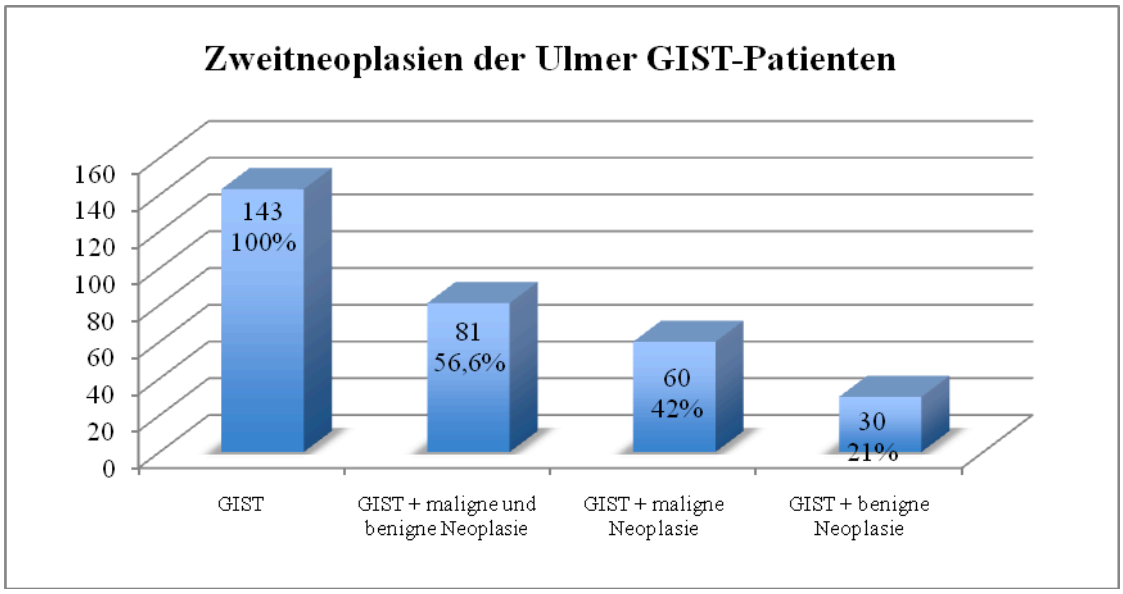

Abbildung 7: Vorkommen von Zweitneoplasien bei Patienten mit Gastrointestinalem Stromatumoren (GIST) im Ulmer Kollektiv in absoluten Zahlen und Prozentangaben

3.2.2 Maligne Zweitneoplasien

Fasst man die malignen Zweitneoplasien bei GIST mit Bezug zu Organsystem oder Lokalisation zusammen ergibt sich folgende Verteilung.
32,9% (n=24) der Karzinome entspringen dem Urogenitalsystem (Prostatakarzinom n=15, Nierenzellkarzinom n=4, Urothelkarzinom n=2, Uteruskarzinom n=2 und Leiomyosarkom des Uterus n=1), 13,7% (n=10) betreffen kolorektale Karzinome (Kolonkarzinom n=8, Rektumkarzinom n=2). Malignome des Pankreas oder Leber-/Gallengänge sind mit 12,3% (n=9) betroffen (Pankreaskarzinom n=6, intraduktale papilläre muzinöse Neoplasie des

Pankreas (IPMN) n=1, cholangiozelluläres Karzinom n=1 und Papillenkarzinom n=1). 9,6% (n=7) machen maligne Erkrankungen des Blutsystems aus (Polyzythämia vera n=2, multiples Myelom n=2, akute myeloische Leukämie (AML) n=1, Lymphome n=2). Ösophagus und Magen sind mit 8,2% (n=6) betroffen (Magenkarzinom n=3, Ösophaguskarzinom n=3). Das Mammakarzinom macht 6,9% der malignen Erkrankungen aus (n=5). Bösartige Erkrankungen der Haut sind mit 5,5% (n=4) vertreten (Basaliom n=2, Melanom n=2). Maligne Erkrankungen der Lunge machen 2,7% (n=2) aus (Bronchialkarzinom n=1, Lungenkarzinoid n=1). Die restlichen bösartigen Erkrankungen 8,2% (n=6) summieren sich aus Phäochromozytom (n=2), Larynxkarzinom (n=1), Osteosarkom (n=1), Karzinom mit unbekannten Primärtumor (CUP-Syndrom; n=1) sowie aus einem Syndrom multipler endokriner Neoplasie (MEN Typ I; n=1). In Abbildung 8 sind diese Ergebnisse veranschaulicht.

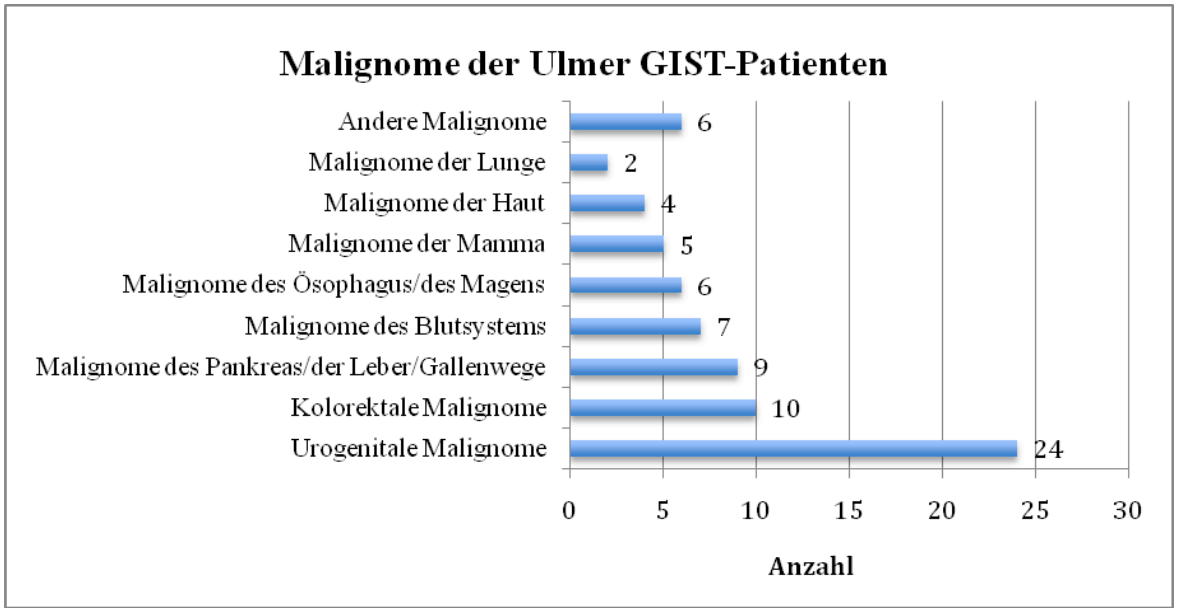

Abbildung 8: Malignome des Ulmer GIST-Kollektivs (GIST= Gastrointestinaler Stromatumor), dargestellt in Untergruppen zur Veranschaulichung der betroffenen Organsysteme; Darstellung in der Anzahl; andere Malignome enthalten zwei Phäochromozytome, ein Larynxkarzinom, ein Osteosarkom, ein CUP-Syndrom (carcinom of unknown primary) und ein MEN Typ I-Syndrom (multiple endokrine Neoplasie).

Zusammengefasst finden sich bei den GIST-assoziierten malignen Neoplasien die im höheren Alter typischerweise häufig(er) vorkommenden Malignome ohne eine Tendenz zu einer spezifischen Tumorentität innerhalb des beschriebenen Ulmer GIST-Kollektivs.

3.2.3 GIST-Patienten des Ulmer Kollektivs mit Mehrfachmalignom

Insgesamt waren 12 der von einer Zweitneoplasie betroffenen Ulmer GIST-Patienten mehrfach betroffen. Bei einer Patientin war im Alter von 84,6 Jahren ein very low-risk GIST des Jejunums als Zufallsbefund diagnostiziert worden. Diese Patientin war zusätzlich an drei Malignomen erkrankt (Mammakarzinom, Nierenzellkarzinom und Basaliom). Einen Überblick über die 11 Doppelmalignom-Erkrankten GIST-Patienten gibt die Tabelle 15 zur Veranschaulichung der vorkommenden Kombinationen, aufgelistet entsprechend der Risikoklassifikation nach Flechter et al [11].

Tabelle 15: Zusammenstellung der GIST-Patienten (GIST= Gastrointestinaler Stromatumor) mit Doppelmalignom des Ulmer Kollektivs, Risikoklassifikation der GIST nach Fletcher et al [11] (GIST-Risiko); G = Geschlecht, w = weiblich, m = männlich, EA = Erkrankungsalter in Jahren (bei GIST-Diagnose), ZB = Zufallsbefund, - = keine Aussage möglich; IPMN = intraduktale papilläre muzinöse Neoplasie des Pankreas; MEN = multiple endokrine Neoplasie

Doppelmalignom-erkrankte GIST-Patienten des Ulmer Kollektivs						
GIST-Risiko	***Lokalisation***	***Malignom***	***Malignom***	***G***	***EA***	***ZB***
very low	Magen	Ösophaguskarzinom	Prostatakarzinom	m	72,1	Ja
very low	Magen	Magenkarzinom	Polyzythämia vera	m	66,8	Ja
very low	Magen	Mammakarzinom	Lungenkarzinoid	w	64,5	Nein
very low	Dünndarm	MEN	Phäochromozytom	m	38,6	Ja
very low	Jejunum	Pankreaskarzinom	Prostatakarzinom	m	69,4	Ja
low	Magen	Kolonkarzinom	Kolonkarzinom	w	80,9	Ja
low	Magen	IPMN des Pankreas	Basaliom	m	50,8	Ja
low	Ileum	Bronchialkarzinom	Nierenzellkarzinom	w	81,4	-
high	Dünndarm	Kolonkarzinom	Kolonkarzinom	w	71,3	Ja
-	Magen	Magenkarzinom	Nierenzellkarzinom	m	73,9	Ja
-	Magen	Multiples Myelom	Lymphom	w	71	-

In dem oben beschriebenen kleinen Subkollektiv von 11 GIST-Patienten mit zwei Zweitmalignomen zeigte sich keine Affinität der Gastrointestinalen Stromatumoren zu einer bestimmten Risikoklasse oder Lokalisation noch zu einer bestimmten Tumorentität innerhalb der Zweitmalignome. Die Anzahl der Zufallsbefunde ist auffallend hoch und die Risikoklassifikation nach Fletcher et al [11] weist bis auf einen Fall nur very low-risk und low-risk auf.

In Kapitel 3.4.3 werden die Überlebensraten für die GIST-Patienten der insgesamt 45 Patienten des gesamten GIST-Registers mit Mehrfachmalignom dargestellt.

3.2.4 Benigne Zweitneoplasien

Bei den benignen Zweitneoplasien (n=36) zeigen sich verschiedenste Entitäten. Dabei fanden sich folgende Neoplasien und Häufigkeiten: Kolonadenome (n=6), eine familiäre adenomatöse Polyposis (FAP, n=1), benigne noduläre Strumaknoten (n=4), ein Barrett-Ösophagus (n=1), ein Magenadenom (n=1), Leberhämangiome (n=2), ein Adenom des Ductus choledochus (n=1), ein Cholangiofibrom der Leber (n=1), Uterusmyome (n=4), Fibrome (n=4) und Leiomyome (n=2) verschiedenster Lokalisation, Nebennierenadenome (n=2), ein Angiomyolipom der Niere (n=1), ein Onkozytom der Niere (n=1), Prostatadenome (n=2), ein benigner Mammatumor (n=1), ein Zystadenom der Appendix (n=1) und ein Paragangliom (n=1). In Tabelle 16 ist die Verteilung der benignen Zweitneoplasien nach Häufigkeit aufgezeigt.

Tabelle 16: Übersicht der benignen Neoplasien des Ulmer GIST-Kollektivs (GIST= Gastrointestinaler Stromatumor), absteigend nach der Anzahl der Häufigkeit des Auftretens; n= Anzahl

Benigne Neoplasie	**n**		**Benigne Neoplasie**	**n**
Kolonadenom	6		Barrett-Ösophagus	1
Fibrom	4		Benigner Mammatumor	1
Benigne nodulärer Strumaknoten	4		Cholangiofibrom der Leber	1
Uterusmyom	4		Onkozytom der Niere	1
Leberhämangiom	2		Familiäre adenomatöse Polyposis	1
Leiomyom	2		Magenadenom	1
Nebennierenadenom	2		Paragangliom	1
Prostatadenom	2		Zystadenom der Appendix	1
Adenom des Ductus choledochus	1			
Angiomyolipom der Niere	1		**Gesamt**	**36**

Bei den benignen Neoplasien findet sich ebenfalls keine Tendenz der Gastrointestinalen Stromatumoren zu einer bestimmten Risikogruppe oder Lokalisation noch ein Trend für das Vorkommen einer bestimmten Gruppe benigner Neoplasien.

3.2.5 Lokalisation der GIST

Betrachtet man die Lokalisation der Gastrointestinalen Stromatumoren und unterscheidet Patientengruppen mit und ohne eine zusätzlich aufgetretene maligne oder benigne Neoplasie zeigt sich eine um über 10 Prozent höhere Beteiligung des Dünndarms und eine um knapp 5% seltenere Lokalisation der GIST im Magen bei den von einer Zweitneoplasie betroffenen GIST-Patienten. In der Tabelle 17 werden die Gruppen gegenübergestellt.

Tabelle 17: Darstellung der Lokalisation der GIST (GIST= Gastrointestinaler Stromatumor) des Ulmer Kollektivs und der Subgruppe mit/ohne Zweitneoplasie in Prozent, n = Anzahl der jeweils beurteilbaren Patienten hinsichtlich Lokalisation des GISTs; eGIST: extragastrointestinale GIST; sonstige: weitere Lokalisation der GIST wie z.B. Ösophagus

Lokalisation der GIST	**Ulmer GIST-Kollektiv (n=169)**	**Ulmer GIST-Patienten mit Zweitneoplasie (n=80)**	**Ulmer GIST - Patienten ohne Zweitneoplasie (n=61)**
Magen	61,5%	57,5%	62,3%
Dünndarm	32,5%	40%	26,2%
kolorektal	1,8%	1,2%	3,3%
eGIST/sonstige	4,2%	1,2%	8,2%

3.2.6 Risikoklassifikation der GIST

Entsprechend der Klassifikation nach Fletcher et al [11] ergibt sich folgende Zusammensetzung für die von einer Zweitneoplasie betroffenen Patienten: 20 high-risk (28,6%), 10 intermediate-risk (14,3%), 23 low-risk (32,9%) und 17 very low-risk (24,3%). Die GIST-Patienten des Ulmer Kollektivs ohne Zweitneoplasie setzen sich wie folgt zusammen: 18 high-risk (34%), 11 intermediate-risk (20,8%), 16 low-risk (30,2%) und 8 very low-risk (15,1%).

Die Tabelle 18 zeigt den Vergleich im Ulmer Kollektiv zwischen Patienten mit und ohne Zweitneoplasie sowie dem Ulmer Gesamtkollektiv bezogen auf die Risikoklassifikation nach Flechter et al [11].

Tabelle 18: Risikoklassifikation nach Fletcher et al [11] der Ulmer GIST-Patienten (GIST= Gastrointestinaler Stromatumor) und der Subgruppe mit/ohne Zweitneoplasie der Ulmer GIST-Patienten in Prozent, n = Anzahl der jeweils nach Fletcher et al [11] klassifizierbaren betroffenen GIST-Patienten

Risikoklassifikation nach Fletcher et al	**Ulmer Kollektiv (n=145)**	**Ulmer GIST-Patienten mit Zweitneoplasie (n=70)**	**Ulmer GIST-Patienten ohne Zweitneoplasie (n=53)**
very-low-risk	19,3%	24,3%	15,1%
low-risk	31%	32,9%	30,2%
intermediate-risk	15,9%	14,3%	20,8%
high-risk	33,8%	28,6%	34%

Hier fällt auf, dass sich in der Gruppe der Patienten mit Zweitneoplasie 5% weniger high-risk GIST finden, während die very low-risk-GIST entsprechend deutlich häufiger vertreten sind.

Die Ulmer GIST-Patienten ohne Zweitneoplasie haben einen höheren Anteil an intermediate-risk-Patienten und high-risk-Patienten (jeweils um circa 5 Prozent) und einen

niedrigeren Anteil der very low-risk-Patienten (um knapp 10 Prozent) im Vergleich zu den von einer Zweitneoplasie betroffenen GIST-Patienten.

3.2.7 Überlebensraten der GIST-Patienten mit und ohne Zweitneoplasie

Die Überlebensraten bzw. Überlebenswahrscheinlichkeiten der Ulmer GIST-Patienten mit und ohne Zweitneoplasie für das Overall-Survival (OS) und für das krankheitsspezifische Überleben (DSS) sind in den Tabellen 19 und 20 zusammengefasst dargestellt. Die Berechnungen erfolgten anhand der Kaplan-Meier-Kurven.

Tabelle 19: Überlebenswahrscheinlichkeit (ÜLW) im Overall-Survival der Ulmer GIST-Patienten (GIST= Gastrointestinaler Stromatumor), angegeben in Prozent, Einteilung nach Vorhandensein und Dignität von weiteren Neoplasien; n = Anzahl der jeweiligen beurteilbaren Patienten; übrige Angaben in Prozent

Überlebenswahrscheinlichkeiten der Ulmer GIST-Patienten mit Zweitneoplasien (Overall-Survival)				
	1-Jahres-ÜLW	**3-Jahres-ÜLW**	**5-Jahres-ÜLW**	**10-Jahres-ÜLW**
Maligne und beninge Zweitneoplasien (n=77)	92,1%	81,1%	67,6%	49,8%
Benigne Zweitneoplasien (n=29)	96,6%	96,6%	**96,6%**	75,9%
Maligne Zweitneoplasien (n=57)	91%	76,1%	**59,3%**	37,1%
Ohne Zweitneoplasien (n=61)	94,7%	88,7%	86,4%	68,8%
Überlebenswahrscheinlichkeiten der Ulmer GIST-Patienten (Overall-Survival)				
Gesamtüberlebens-wahrscheinlichkeit (n=154)	93,2%	80,8%	72,8%	55,9%

Insgesamt ist die 5-Jahres-ÜLW im Overall-Survival der Patienten mit Zweitneoplasie deutlich niedriger als die der GIST-Patienten ohne Zweitneoplasie (67,6% vs. 86,4%). Dabei ist die Unterscheidung zwischen Patienten mit maligner oder benigner Zweitneoplasie am auffälligsten. So ist die 5-Jahres-ÜLW im Overall-Survival der Patienten mit benigner Zweitneoplasie deutlich höher als die der Patienten mit maligner Zweitneoplasie (96,6% vs. 59,3%).

Tabelle 20: Überlebenswahrscheinlichkeit (ÜLW) des krankheitsspezifischen (GIST)-Survivals der Ulmer GIST-Patienten (GIST= Gastrointestinaler Stromatumor), angegeben in Prozent, Einteilung nach Vorhandensein von weiteren Neoplasien; n = Anzahl der jeweiligen beurteilbaren Patienten

Überlebenswahrscheinlichkeiten der Ulmer GIST-Patienten mit Zweitneoplasien (krankheitsspezifisches (GIST)-Survival)				
	1-Jahres-ÜLW	**3-Jahres-ÜLW**	**5-Jahres-ÜLW**	**10-Jahres-ÜLW**
Maligne und beninge Zweitneoplasien (n=77)	98,7%	95,4%	89,2%	85,6%
Benigne Zweitneoplasien (n=29)	96,6%	96,6%	96,6%	89,1%
Maligne Zweitneoplasien (n=57)	100%	95,3%	**86,9%**	81,8%
Ohne Zweitneoplasien (n=61)	96,3%	90,2%	**87,8%**	80,3%
Überlebenswahrscheinlichkeiten der Ulmer GIST-Patienten (krankheitsspezifisches (GIST)-Survival)				
Gesamtüberlebens-wahrscheinlichkeit	97,2%	89,6%	85,3%	79,2%

Die 5-Jahres-ÜLW bezüglich GIST-spezifischem Survival der Patienten mit und ohne Zweitneoplasie sind annähernd gleich (89,2% vs. 87,8%). In der Unterscheidung zwischen Patienten, die von einer malignen bzw. von einer benignen Zweitneoplasie betroffen sind ergeben sich ebenfalls keine wesentlichen Unterschiede: Die 5-Jahres-ÜLW bezüglich GIST-spezifischem Survival für Patienten mit maligner Zweineoplasie beträgt 86,9%, für Patienten mit benigner Zweitneoplasie 96,6% bei unterschiedlichen Gruppengrössen.

Stellt man in den Kaplan-Meier-Kurven die Patienten mit maligner Zweitneoplasie den Patienten ohne Zweitneoplasie graphisch gegenüber, ergeben sich folgende Darstellungen des Overall-Survivals in Abbildung 9 und des krankheitsspezifischen (GIST) Überlebens (disease-specific-Survivals) in Abbildung 10.

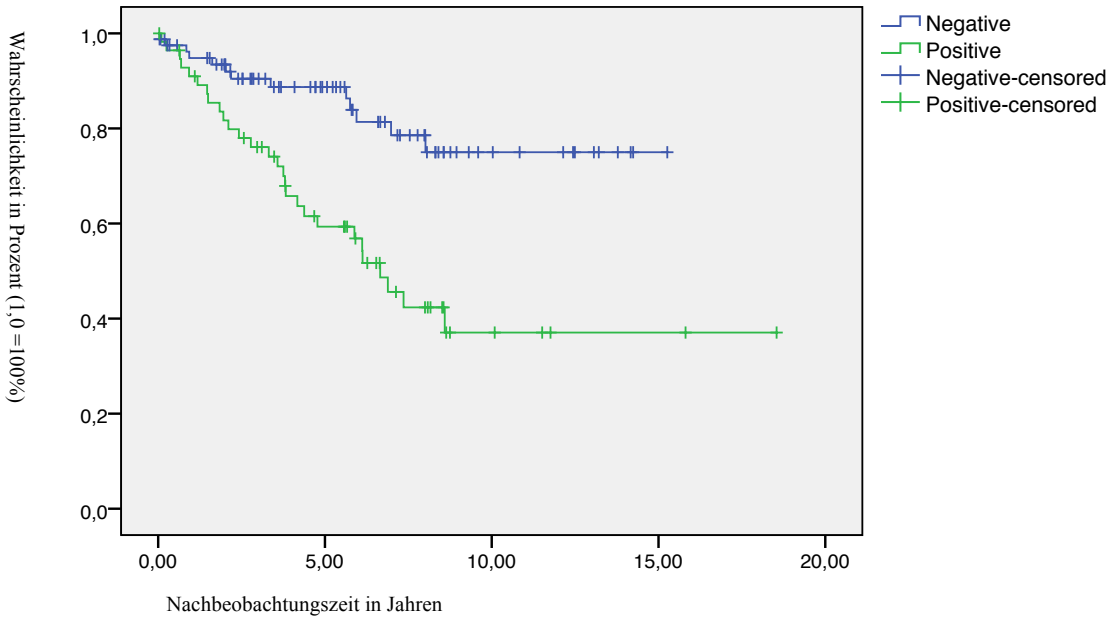

Abbildung 9: Wahrscheinlichkeit des gesamten Überlebens der an Gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) erkrankten Ulmer GIST-Patienten als Kaplan-Meier-Kurve, zensierte Fälle erscheinen als Kreuze; grün: an malignen Zweitneoplasien erkrankte GIST-Patienten (n=57), blau: GIST-Patienten ohne Zweitneoplasie (n=61), n = Anzahl der jeweils beurteilbaren Patienten (**OVERALL SURVIVAL**)

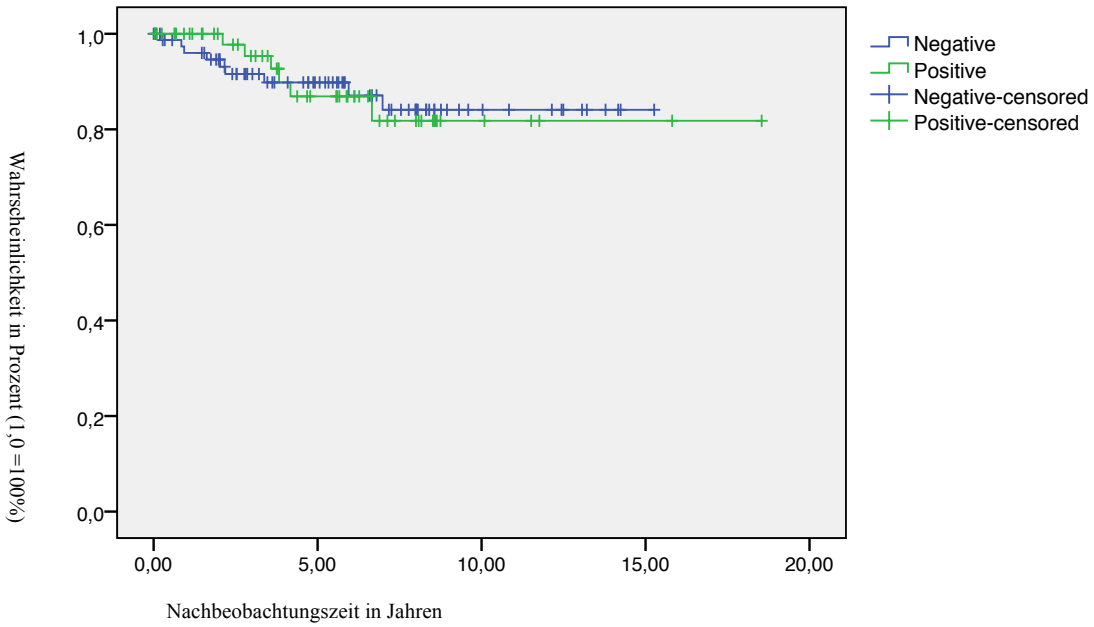

Abbildung 10: Wahrscheinlichkeit des krankheitsspezifischen (GIST-) Überlebens der erkrankten Ulmer GIST-Patienten (GIST= Gastrointestinaler Stromatumor) als Kaplan-Meier-Kurve, zensierte Fälle erscheinen als Kreuze; grün: an malignen Zweitneoplasien erkrankte GIST-Patienten (n=57), blau: GIST-Patienten ohne Zweitneoplasie (n=61), n = Anzahl der jeweils beurteilbaren Patienten **(DISEASE SPECIFIC SURVIVAL)**

In dem in Abbildung 9 dargestellten Overall-Survival zeigt sich, dass die an einem Zweitmalignom leidenden GIST-Patienten deutlich früher versterben als die GIST-Patienten ohne Zweitneoplasie.

Beim krankheitsspezifischen (GIST-) Überleben, welches in Abbildung 10 dargestellt ist, zeigt sich eine annähernd gleiche Überlebenswahrscheinlichkeit für beide Gruppen.

3.3 Gesamtes GIST-Register – Allgemeiner Teil

3.3.1 Beschreibung des Kollektivs

Im gesamten GIST-Register wurden insgesamt 1021 Patienten mit einem Gastrointestinalen Stromatumor erfasst.

Als Follow-up bzw. disease-specific survival lässt sich eine Aussage für 840 Patienten des gesamten Kollektivs treffen. Bei 96 Patienten ließ sich keine Aussage zum Diagnosedatum treffen und bei 173 Patienten liegt kein Follow-up vor.

Die mittlere Follow-up-Länge beträgt 4,48 Jahre mit einem Konfidenzintervall von 4,24 bis 4,72 Jahren (Standardabweichung s_{st}=3,53) und einem medianen Wert von 3,93 Jahren. Die minimale bzw. maximale Nachbeobachtungszeit beträgt 0,25 Jahren bzw. 23,17 Jahre.

Es zeigt sich eine ausgewogene Geschlechterverteilung mit 48,8% (n=498) weiblichen und 51,2% (n=523) männlichen Patienten.

Bei der Auswertung des Erkrankungsalters zeigte sich ein mittleres Erkrankungsalter von 65,56 Jahren mit einer Standardabweichung der Stichprobe von s_{st}=13.11 Jahren und ein medianes Erkrankungsalter von 67,4 Jahren [min 12,82; max 94,84]. Die jüngste Patientin erkrankte im Alter von 12,82 Jahren, die älteste mit 94,84 Jahren.

Bei 925 der insgesamt 1021 Patienten konnte eine Aussage zum Erkrankungsalter bestimmt werden. Das Erkrankungsalter des gesamten GIST-Registers wird in der Abbildung 11 dargestellt.

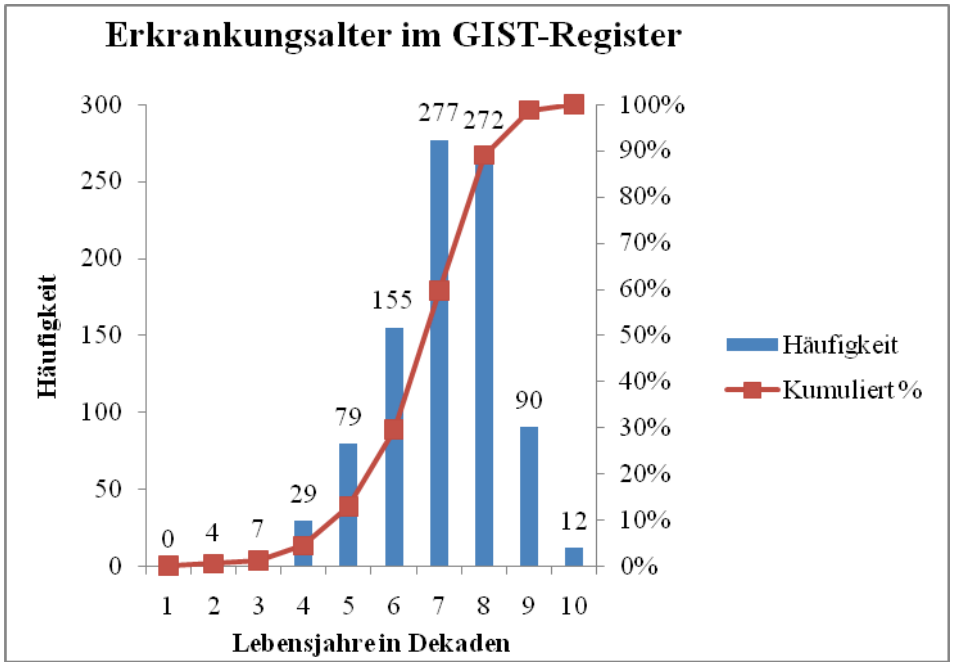

Abbildung 11: Abbildung des Erkrankungsalters des gesamten GIST-Registers (GIST= Gastrointestinaler Stromatumor) im Histogramm, unterteilt in Lebensjahre in Dekaden, die prozentual kumulierten Werte erscheinen als geglättete Kurve; die Zahlen über den jeweiligen Balken entsprechen den absoluten Werten

Imatinib

In diesem Kollektiv des gesamten Ulmer GIST Registers wurden 169 Patienten mit Imatinib behandelt, dies entspricht 21,4%. 78,6% wurden nicht mit Imatinib behandelt (n=619). Zu 233 Patienten wurde in der Datenbank keine Erhebung bzgl. Imatinib gemacht.

3.3.2 Lokalisation der GIST

Die Gastrointestinalen Stromatumoren des gesamten Ulmer GIST-Registers sind in 63,5% (n=627) der Fälle im Magen lokalisiert, 27,4% (n=271) betreffen den Dünndarm und 9,1% (n=90) treten an einer anderen Lokalisation auf. In Abbildung 12 sind die Lokalisationen der GIST innerhalb des gesamten Ulmer GIST-Registers dargestellt.

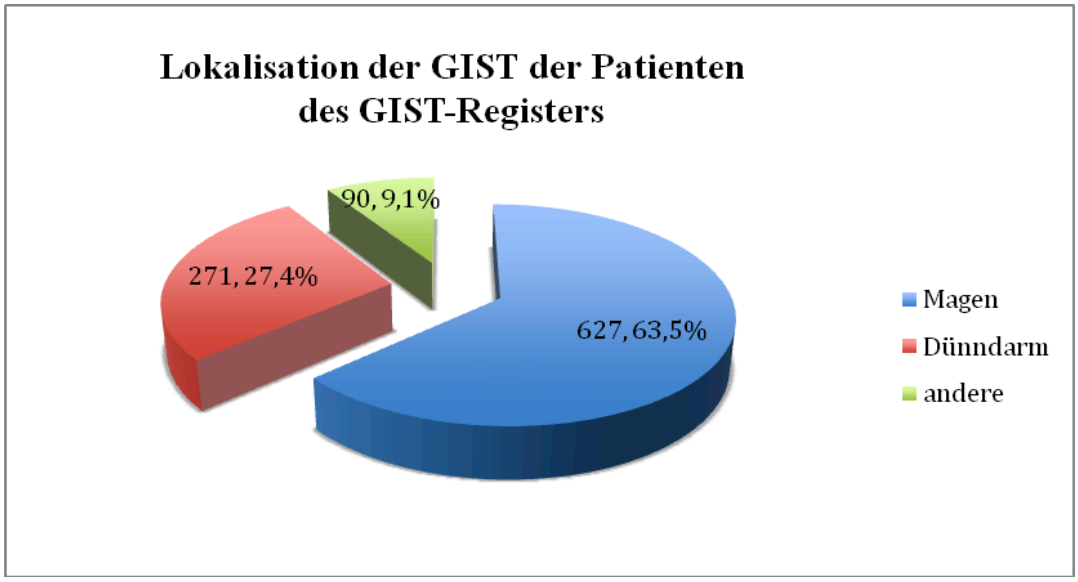

Abbildung 12: Lokalisation der Gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) der Patienten des gesamten GIST-Registers, Beschriftung der Anteile in absoluten und prozentualen Werten, andere = andere Lokalisation beinhaltet Ösophagus, Kolon/Rektum und sonstige/eGIST = extragastrointestinale GIST

Unter den GIST des Dünndarms sind folgende Lokalisationen zusammengefasst: Duodenum: 4,1% (n=40), Jejunum 11,1% (n=110), Ileum 8,5% (n= 84), im Dünndarm nicht näher bezeichnet waren 3,7% (n=37). Unter andere GIST finden sich folgende Lokalisationen: 0,7% Ösophagus (n=7), 4,7% Kolon/Rektum (n=46) und 3,7% eGIST/sonstige (n=37). In Tabelle 21 sind diese Ergebnisse zusammengestellt.

Tabelle 21: Verteilung der Lokalisation der GIST der Patienten (GIST= Gastrointestinaler Stromatumor) des gesamten GIST-Registers in Anzahl und Prozent; eGIST = extragastrointestinale GIST, n = Anzahl

Lokalisation		**n**	**Anteil**
Magen		**627**	**63,5%**
Dünndarm		**271**	**27,4%**
	Duodenum	40	4,1%
	Jejunum	110	11,1%
	Ileum	84	8,5%
	Dünndarm, nicht näher bezeichnet	37	3,7%
Ösophagus		**7**	**0,7%**
Kolon/Rektum		**46**	**4,7%**
eGIST/sonstige		**37**	**3,7%**
insgesamt		**988**	**100%**
fehlende Angabe		33	

3.3.3 Klinisches Erkrankungsbild

3.3.3.1 Symptome

Die 489 dokumentierten Symptome waren vielfältig und unspezifisch. Die drei häufigsten waren Bauchschmerzen (n=167), gastrointestinale Blutung (n=163) und Gewichtsverlust (n=44). Symptomfrei waren 210 Patienten (26,7%). Zu 235 Patienten ließ sich keine Aussage zu den Symptomen treffen.

Weitere angegebene Symptome waren Übelkeit/Erbrechen (n=33), eine beschriebene Raumforderung (n=18), Refluxbeschwerden (n=14), Diarrhoe (n=14) und Obstruktionsbeschwerden (n=14). Zu den selten genannten Symptomen gehören Dysphagie, Appetitlosigkeit, Nachtschweiß, Aszites und Fieber. Bei den Symptomen sind Mehrfachnennungen enthalten.

3.3.3.2 Zufallsbefund

Die GIST-Register-Patienten (n=1021) wurden in 768 Fällen bezüglich des Zufallsbefundes beurteilt, wobei die GIST-Erkrankung inzidentell in der Routinediagnostik einer anderen Erkrankung, intraoperativ oder sogar inzidentell in der Pathologie aufgefallen ist.

Der GIST ist bei 43,1% (n=331) der Patienten als Zufallsbefund aufgefallen. Dabei fand sich eine mittlere Größe von 3,9cm (s_{st}=3,9), bei einem Medianwert von 2,7cm [min

0,3cm; max 30,0] (bei 319 hinsichtlich der Größe beurteilten Gastrointestinalen Stromatumoren).

Im Vergleich waren die nicht als Zufallsbefund gewerteten symptomatischen GIST (n=437) im Mittelwert 6,46cm groß (s_{st}=4,99cm), bei einem Medianwertvon 5 cm [min 0,3cm; max 32cm].

Die inzidentell aufgefallenen GIST waren signifikant kleiner als die symptomatischen GIST (p<0,001, t-Test).

3.3.4 Durchgeführte Operationen / erreichte R-Situation

Zu den insgesamt 1021 vorliegenden Gastrointestinalen Stromatumoren konnte in 871 Fällen eine eindeutige Angabe zum durchgeführten Eingriff ermittelt werden. Es wurden 53,6% (n=467) Mageneingriffe, 23,2% (n=202) Dünndarmeingriffe und 23,2% (n=202) andere Abdominaleingriffe durchgeführt. Eine Übersicht über die durchgeführten Eingriffe enthält Tabelle 22.

Tabelle 22: Übersicht der Verteilung der Operationen der Register-GIST-Patienten (GIST= Gastrointestinaler Stromatumor); n=Anzahl

Operationen	n	Anteil in Prozent
Mageneingriffe	467	53,6%
Dünndarmeingriffe	202	23,2%
andere Abdominaleingriffe	202	23,2%

Unter den Mageneingriffen (n=467) fanden sich Gastrektomien (n=40), subtotale Gastrektomien (n=13), 2/3-Magenresektionen (n=43), Magen-Wedge-Resektionen (n=240), laparoskopische Magen-Wedge-Resektionen (n=96), Magenmanschettenresektionen (n=14), zwei laparoskopische Magenmanschettenresektionen (n=2), eine Magenbiopsie (n=1) und endoskopische GIST-Abtragungen während einer Gastroskopie (n=18).

Unter den Dünndarmeingriffen (n=202) fanden sich Duodenalteilresektionen (n=21), Dünndarmsegmentresektionen (n=172) und laparoskopisch assistierte Dünndarmsegmentresektionen (n=9).

Unter den anderen Eingriffen (n=202) fanden sich nicht näher bezeichnete Tumorresektionen (n=71), laparoskopisch nicht näher bezeichnete Tumorresektionen (n=14), Multiviszeralresektionen (n=29), Whipple'sche Operationen (n=13), Ösophagektomien (n=11), eine Leberteilresektion (n=1), Ileozökalresektionen (n=2), eine laparoskopische Zökalpolresektion (n=1), Hemikolektomien rechts (n=2), Kolonsegmentresektionen (n=4), Rektosigmoidresektionen (n=4), Hemicolektomien links

(n=3), tiefe anteriore Rektumresektionen (n=4), abdominoperineale Rektumexstirpation (n=3), transanale endoskopische Tumorabtragungen (n=18), Tumorbiopsien (n=10) sowie 12 Probelaparotomien bei Inoperabilität (n=12).

Die Präparate wurden hinsichtlich der Resektionsränder in der Pathologie beurteilt. Hierbei konnte bei 761 der insgesamt 1021 GIST ein eindeutiger Resektionsstatus ermittelt werden. Davon wurden 702 GIST R0-reseziert (92,2%), 59 GIST wurden R1- oder R2-reseziert (7,8%).

3.3.5 Pathologieparameter

3.3.5.1 Zellmorphologie

Bei den gesamten GIST-Patienten waren 83,9% der Tumoren spindelförmig (n=706), 16,1% waren von epitheloidzellartigem oder gemischtzelligem Wachstumsmuster (n=135); bei n=180 war die Morphe nicht eindeutig zu eruieren.

3.3.5.2 Tumorgrösse

926 der Gastrointestinalen Stromatumoren konnten bezüglich ihrer primären Tumorgröße beurteilt werden. Bei 95 Tumoren war keine Aussage hierzu möglich (z.B. primär disseminiertes Wachstum, Biopsate etc.). Der Mittelwert betrug 5,44 cm (s_{st}=4,8cm), der mediane Wert 4,2 cm [min 0,3cm; max 40cm]. Der größte Tumordurchmesser betrug 40cm, der kleinste Tumor 0,3cm.

74 GIST waren bei der Diagnose kleiner als 1 cm (8%), davon sind nur zwei tumorbedingt verstorben (2,7%). 445 GIST (48,1%) waren bei der Diagnosestellung 1cm oder größer, aber nicht größer als 5cm. 269 der Tumoren (29,1%) waren 5cm oder größer, aber nicht größer als 10cm. 138 der GIST (14,9%) waren zum Zeitpunkt der Diagnose 10cm oder größer (14,9%). Von den GIST-bedingt Verstorbenen waren 52,6% grösser als 10cm. In Tabelle 23 sind die Ergebnisse zur Tumorgröße zusammengefasst.

Tabelle 23: Tumorgröße des gesamten GIST-Registers (GIST= Gastrointestinaler Stromatumor) prozentual und in absoluten Zahlen aufgeteilt in Gruppen nach Größe (cm = Zentimeter, n = Anzahl)

Tumorgröße	<1cm	≥1cm <5cm	≥5cm <10cm	≥10cm	jede Größe
n	74	445	269	138	926
Prozent	8,0%	48,1%	29,1%	14,9%	100,1%

3.3.5.3 Mitoserate

Eine Aussage zur Mitoserate des Primärtumors konnte bei 683 Gastrointestinalen Stromatumoren ermittelt werden. Bei 338 Fällen war keine Aussage erhältlich.

Die Mitoseraten beziehen sich auf eine Fläche von 50 high-power-fields (HPF).
Hierbei waren in 471 der beurteilten Tumoren weniger als 5 Mitosen pro 50 HPF nach zu weisen. 5 oder mehr Mitosen, aber weniger als 10 Mitosen pro 50 HPF fanden sich in 90 Fällen. In 122 Fällen waren mehr als 10 Mitosen pro 50 HPF nachweisbar. Das Minimum für die Mitosenanzahl betrug 0, das Maximum >500 Mitosen in 50 HPF. Die Ergebnisse bezügliche Mitoserate sind in Tabelle 24 dargestellt.

Tabelle 24: Darstellung der Mitoserate und der Anteile aufgeteilt in Gruppen nach Mitoserate (HPF= high power fields) der GIST-Register-Patienten (GIST= Gastrointestinaler Stromatumor; n = Anzahl)

Mitoserate pro 50 HPF	< 5	≥5 <10	≥10	jede Mitoserate
n	471	90	122	683
Prozent	69,0%	13,2%	17,9%	100,1%

3.3.5.4 Färbungen

Bei den 1021 beurteilten Gastrointestinalen Stromatumoren konnte in 885 Fällen ein eindeutiger Befund betreffend CD117 (c-kit) ermittelt werden. Bei 864 Färbungen war diese positiv für c-kit. Dies entspricht 97,6%. 21 Färbungen waren negativ (2,4%). In 136 Fällen konnte keine Aussage zur c-kit-Färbung getroffen werden.

Bei 703 der insgesamt 1021 GIST wurde eine CD34 Färbung durchgeführt. Hierbei waren 624 positiv (88,8%), in 79 Fällen (11,2%) war die Färbung negativ. Bei 318 der Proben des gesamten Kollektivs erfolgte keine CD34-Färbung.
Fakultativ durchgeführte immun-histologische Färbungen wurden nur bei einem Teil der GIST durchgeführt. Dies erklärt sich im Wesentlichen historisch. Die davon verfügbaren immun-histologischen Befunde wurden ebenfalls in der Datenbank erfasst und in dieser akzeptablen Unvollständigkeit mitanalysiert. Es handelt sich dabei um die Parameter Protein S100, NSE (neuronenspezifische Enolase), Aktin, Desmin und Vimentin.
In 539 Schnitten ist eine S100-Färbung durchgeführt worden, diese war in 446 Fällen (82,7%) negativ, in 93 Fällen (17,3%) positiv. In 482 Fällen wurde keine S100-Färbung durchgeführt.
Eine NSE-Färbung wurde allein in 35 Fällen durchgeführt, in 18 von 35 Untersuchungen war diese Färbung positiv, in 17 von 35 Untersuchungen negativ. In der Mehrzahl der Fälle (n=986) erfolgte keine Bestimmung.

Aktin wurde in 527 Fällen immunhistochemisch untersucht. Dabei waren 338 (64,1%) negativ und189 (35,9%) positiv für diese Färbung. 61 GIST wurden nicht hinsichtlich Aktin untersucht.

Die Desminfärbung war in 400 von 467 bestimmten Fällen negativ, in 67 Fällen ergab sich eine positive Färbung. Über die Hälfte (n=554) der GIST wurden bezüglich Desmin nicht untersucht.

Die Vimentinfärbung wurde in 287 Fällen durchgeführt und zeigte in 278 Fällen (96,9%) eine positive Anfärbung für diesen Marker, negativ war die Anfärbung in 9 Fällen (3,1%). In den 734 anderen Gastrointestinalen Stromatumoren wurde diese Färbung nicht durchgeführt.

3.3.6 Risikoklassifikation

Anhand der Tumoreigenschaften, wie Tumorgröße und Mitoserate, ggf. auch Lokalisation, Tumorruptur u.a. wurden die Gastrointestinalen Stromatumoren des gesamten Ulmer GIST-Registers in die verschiedenen Klassifikationssysteme zur Beurteilung ihres Malignitätspotentials nach chirurgischer Resektion eingeteilt.

Zunächst wird in Tabelle 25 die Verteilung der Risikoklassen (very low, low, intermediate und high) tabellarisch in prozentualen Anteilen der Risikoklassifikationssysteme nach den jeweiligen Autoren Fletcher et al [11], Miettinen et al [32], Huang et al [19], Hornick et al [18] und Joensuu et al [21] dargestellt. Die Tabelle 26 zeigt die Unterteilung zwischen high risk und non-high risk GIST. Anschließend werden die verschiedenen Risikoklassifikationen einzeln beschrieben.

Tabelle 25: Einteilung der Patienten des gesamten GIST-Registers (GIST= Gastrointestinaler Stromatumor) in die Risikoklassifikationen nach Fletcher et al [11], Miettinen et al [32], Huang et al [19], Hornick et al [18] und Joensuu et al [21]; Angaben in Prozent, n = Anzahl der beurteilbaren Patienten der jeweiligen Risikoklassifikation; die Klassifikation nach Huang et al [19] (Level I bis IV) wurde mit very low-risk bis high-risk zum Vergleich angepasst, Hornick et al [18]: moderate-risk entspricht intermediate-risk

Risikoklassifikation	**n**	***very low-risk***	***low-risk***	***intermediate-risk***	***high-risk***
Fletcher et al	746	17%	33,1%	22,4%	27,5%
Miettinen et al	712	21,3%	42,8%	14,3%	21,5%
Huang et al	700	52,7%	23,1%	10,7%	13,4%
Hornick et al	734	39,9%	20%	14,9%	25,2%
Joensuu et al	747	20,5%	29,7%	16,7%	33,1%

Tabelle 26: Einteilung der Patienten des gesamten GIST-Registers (GIST= Gastrointestinaler Stromatumor) in die Risikoklassifikationen nach Fletcher et al [11], Miettinen et al [32], Huang et al [19], Hornick et al [18] und Joensuu et al [21]; lediglich in high und non-high (non-high umfasst very low, low und intermediate), Angaben in Prozent, n =Anzahl der beurteilbaren Patienten der jeweiligen Risikoklassifikation

Risikoklassifikation	**n**	***non-high-risk***	***high-risk***
Fletcher et al	746	72,5%	27,5%
Miettinen et al	712	79,3%	21,5%
Huang et al	700	87%	13,4%
Hornick et al	734	74,8%	25,2%
Joensuu et al	747	66,9%	33,1%

3.3.6.1 Risikoklassifikation nach Fletcher

Entsprechend der Risikoklassifikation nach Fletcher et al [11] konnten 746 der insgesamt 1021 Gastrointestinalen Stromatumoren beurteilt werden.

Hierbei wurden 127 (17%) in die Risikoklasse very low eingestuft, 247 (33,1%) wurden als low-risk, 167 (22,4%) als intermediate-risk und 205 (27,5%) GIST als high-risk gemäß den Fletcher-Kriterien eingeteilt. In 275 Fällen konnte keine Einteilung nach Fletcher et al [11] erfolgen.

Unterscheidet man die nach Fletcher et al [11] klassifizierbaren 746 GIST zwischen high-risk und non-high-risk erhält man folgende Verteilung: 27,5% high-risk (n=205) und 72,5% non-high-risk (n=541) entsprechend einem Verhältnis von circa 1 zu 2 high-risk- zu non-high-risk-GIST (unter non-high-risk werden intermediate, low und very low-risk zusammengefasst).

3.3.6.2 Risikoklassifikation nach Miettinen

Entsprechend der Risikoklassifikation nach Miettinen et al [32] konnten 712 der insgesamt 1021 Gastrointestinalen Stromatumoren beurteilt werden.

Hierbei wurden 152 (21,3%) Gastrointestinale Stromatumoren in die Risikoklasse very low eingestuft, 305 (42,8%) wurden als low-risk, 102 (14,3%) als intermediate-risk und 153 (21,5%) als high-risk GIST gemäß den Kriterien eingeteilt. In 309 Fällen konnte keine Einteilung nach Miettinen et al [32] erfolgen.

Unterscheidet man diese Gastrointestinalen Stromatumoren in der Miettinenklassifikation zwischen high-risk und non-high-risk erhält man folgende Verteilung: 20,7% high-risk (n=153) und 79,3% non-high-risk-GIST (n=585) entsprechend 1 zu 4 high- zu non-high-risk-GIST (unter non-high-risk werden intermediate-, low- und very low-risk zusammengefasst).

3.3.6.3 Risikoklassifikation nach Huang

Entsprechend der Risikoklassifikation nach Huang et al [19] konnten 700 Gastrointestinale Stromatumoren beurteilt werden. Die Einteilung nach Huang et al [19] mit den Leveln I bis IV wurde zum Vergleich mit den anderen Risikoklassifikationen synonym mit very low-risk bis high-risk vereinfachend angegeben.

Hierbei wurden 369 (52,7%) in die Risikoklasse very low eingestuft, 162 (23,1%) wurden als low-risk, 75 (10,7%) als intermediate-risk und 94 (13,4%) als high-risk GIST gemäß den Kriterien eingeteilt. In 321 Fällen konnte keine Einteilung nach Huang et al [19] erfolgen.

Unterscheidet man diese nach Huang et al [19] klassifizierten GIST in high-risk und non-high-risk erhält man folgende Verteilung: 13% high-risk (n=94) und 87% non-high-risk (n=629) entsprechend circa 1 zu 7 high-risk- zu non-high-risk-GIST (als non-high werden very low-risk, low-risk und intermediate-risk zusammengefasst).

3.3.6.4 Risikoklassifikation nach Hornick

Entsprechend der Risikoklassifikation nach Hornick et al [18] konnten 734 der insgesamt 1021 der Gastrointestinalen Stromatumoren beurteilt werden.

Hierbei wurden 293 (39,9%) in die Risikogruppe very low eingestuft. 147 (20%) Tumoren wurden als low-risk, 109 (14,9%) als intermediate-risk und 185 (25,2%) als high-risk GIST gemäss den Kriterien eingeteilt. In 287 Fällen konnte keine Einteilung nach Hornick et al [18] erfolgen.

Unterscheidet man diese nach Hornick et al [18] klassifizierten Gastrointestinalen Stromatumoren zwischen high-risk und non-high-risk erhält man folgende Verteilung: 25,2% high-risk (n=185) und 74,8% non-high-risk GIST (n=550) entsprechend 1 zu 3 high- zu non-high-risk GIST (unter non-high-risk werden intermediate-, low- und very low-risk zusammengefasst).

3.3.6.5 Risikoklassifikation nach Joensuu

Entsprechend der Risikoklassifikation nach Joensuu et al [21] konnten 747 der insgesamt1021 Gastrointestinalen Stromatumoren beurteilt werden.

Hierbei wurden 153 (20,5%) in die Risikoklasse very low eingestuft. 222 (29,7%) der Tumore wurden als low-risk, 125 (16,7%) als intermediate-risk und 247 (33,1%) als high-risk gemäss den Kriterien eingeteilt. In 274 Fällen konnte keine Einteilung nach Joensuu et al [21] erfolgen.

Unterscheidet man diese nach Joensuu et al [21] klassifizierten Gastrointestinalen Stromatumoren zwischen high-risk und non-high-risk erhält man folgende Verteilung: 33,1% high-risk (n=247) und 66,9% non-high-risk (n=500) entsprechend 1 zu 2 high- zu non-high-risk GIST (unter non-high-risk werden intermediate-, low- und very low-risk verstanden).

3.3.6.6 Risikoklassifikation nach TNM

In der TNM-Klassifikation [45] konnten 919 bezüglich des T-Stadiums beurteilt werden. Hierbei waren 226 (24,6%) dem T1-Stadium, 348 (37,9%) dem T2-Stadium, 230 (25%) dem T3-Stadium und 115 (12,5%) dem T4-Stadium zuzuordnen. Bei 102 Fällen konnte keine Zuordnung des T-Stadiums erfolgen.

In 858 Fällen wurde eine Aussage über den Lymphknotenstatus gemacht, hierbei waren 852 (99,3%) als N0 klassifiziert worden. In sechs Fällen (0,7%) lag eine Lymphknotenmetastasierung vor (N1). Zu 163 Fällen wurde keine Aussage über das N-Stadium getroffen.

Eine Bestimmung des M-Stadiums konnte in 832 Fällen durchgeführt werden. 744 Fälle wiesen ein M0-Stadium auf (89,4%), in 88 Fällen war eine Metastasierung (M1) (10,6%) bereits primär nachweisbar. Zu 189 Fällen lies sich hierzu keine Aussage machen.

Insgesamt ergibt sich folgende TNM-Klassifikation [45] in 703 Fällen. In 318 Fällen ist kein komplettes TNM-Stadium zu erheben. In Tabelle 27 sind die TNM-Stadien für die Patienten des GIST-Registers zusammengefasst.

Tabelle 27: Darstellung der TNM-Stadien [45] mit Anzahl und prozentualen Verteilungen der Patienten des gesamten GIST-Registers (GIST= Gastrointestinaler Stromatumor)

TNM-Stadium	Anzahl	Prozent
I	122	17,4%
Ia	220	31,3%
Ib	72	10,2%
II	94	13,4%
IIIa	39	5,5%
IIIb	65	9,2%
IV	91	12,9%

3.3.7 Überlebensraten

Überlebensdaten (disease-specific-survival (DSS), disease-free-survival (DFS), overall-survival (OS) und Dauer des Follow-up) konnten bei 840 GIST-Patienten des gesamten GIST-Registers erhoben werden. Bei 96 Patienten war keine Aussage zum Diagnosedatum möglich, 85 Patienten wurden aus der Follow-up-Nachsorge verloren.

Die mittlere Follow-up-Dauer beträgt 4,48 Jahre, bei einem medianen Wert von 3,93 Jahren (Konfidenzintervall von 4,24 bis 4,72 Jahren; Standardabweichung s_{st}=3,53). Als Minimum ergibt sich ein Wert von 0,25 Jahren, als ein Maximum besteht eine Nachbeobachtungszeit von 23,17 Jahren.

Die 1-, 3- und 5-Jahres-Overall-Survival-Rate (Überlebenswahrscheinlichkeit) beträgt 92,2%, 82,8% und 75,9%. Nach 10 Jahren beträgt die Überlebenswahrscheinlichkeit 58,1% und nach 20 Jahren 37,1%. Abbildung 13 stellt das Overall-Survival für das GIST-Register als Kaplan-Meier-Kurve dar.

Insgesamt verstarben 214 Patienten, 78 Patienten hiervon GIST-bedingt.

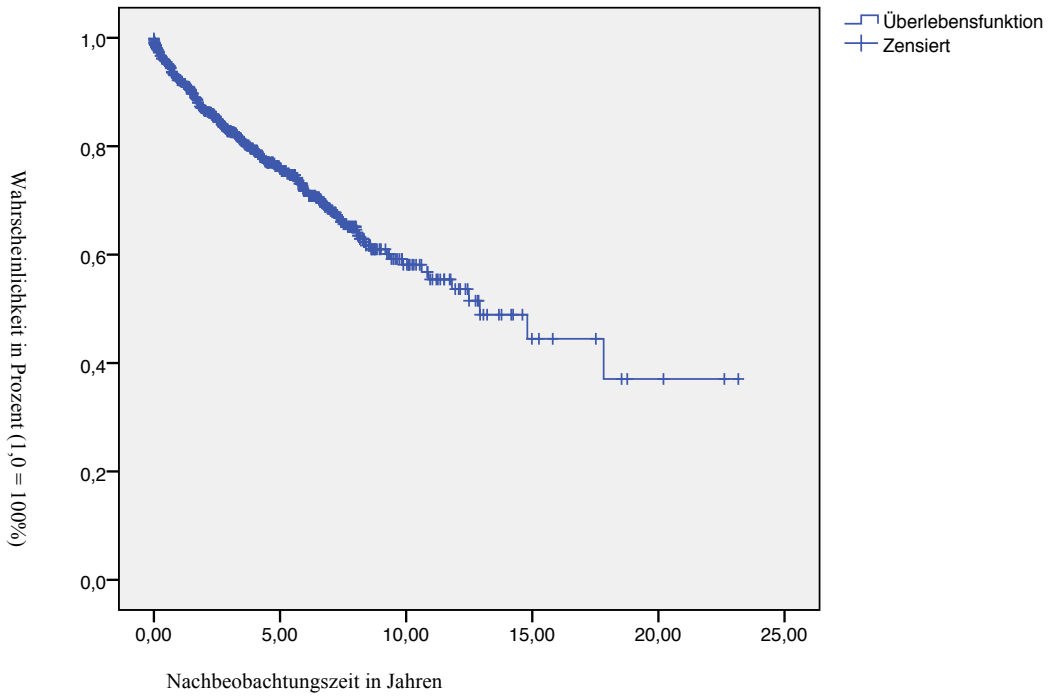

Abbildung 13: Wahrscheinlichkeit des gesamten Überlebens der an Gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) erkrankten Patienten des gesamten GIST-Registers als Kaplan-Meier-Kurve, zensierte Fälle erscheinen als Kreuze; OVERALL-SURVIVAL

Berücksichtigt man allein die GIST-bedingten Todesfälle (disease-specific-survival (DSS)) errechnet sich die krankheitsspezifische 1-, 3- und 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit (bei Berücksichtigung des krankheitsbedingten Todes) auf 97,1%, 93% und 89,7%. Nach 10 Jahren lebten noch 84,1% und nach 20 Jahren 60,5% der GIST-erkrankten Patienten.

Die GIST-bedingt verstorbenen Patienten erkrankten mit einem mittleren Alter von 68,49 Jahren (s_{st}=13,06 Jahren) und im medianen Alter von 71,43 Jahren. Zum Zeitpunkt der GIST-Diagnosestellung war der jüngste bzw älteste GIST-bedingte Verstorbene 30,44 zum Zeitpunkt der GIST bzw. 90,92 Jahre alt. Abbildung 14 stellt das krankheitsspezifische Überleben für das Ulmer GIST-Register als Kaplan-Meier-Kurve dar.

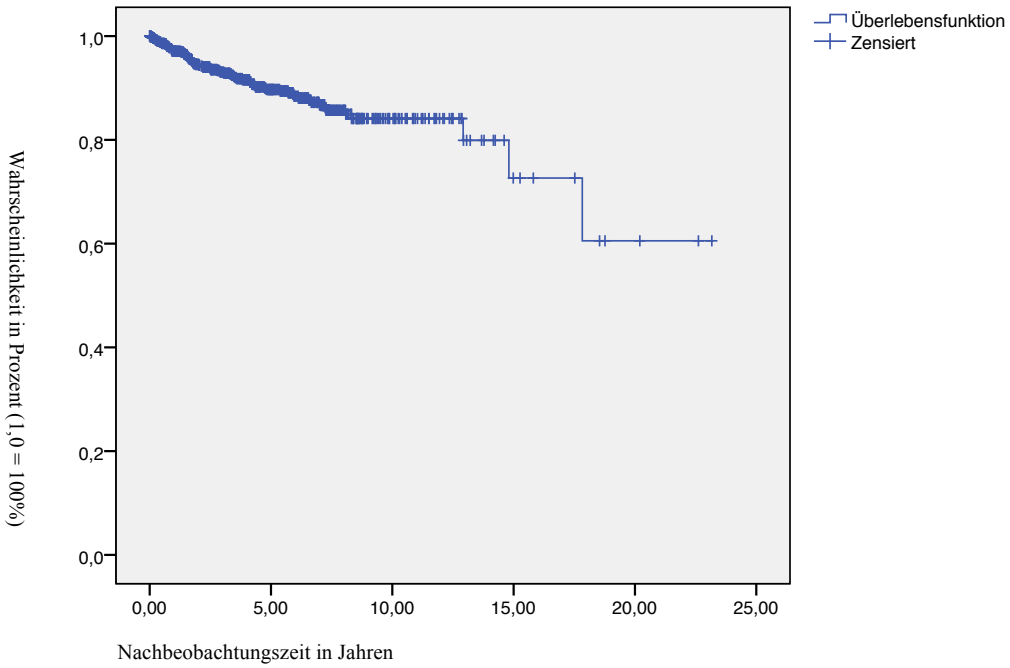

Abbildung 14: Wahrscheinlichkeit des krankheitsspezifischen Überlebens der an Gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) erkrankten Patienten des gesamten GIST-Registers als Kaplan-Meier-Kurve, zensierte Fälle erscheinen als Kreuze; DISEASE-SPECIFIC-SURVIVAL

Stellt man die high-risk GIST-Patienten den non-high-risk-Patienten (klassifiziert nach Fletcher) gegenüber zeigt sich folgende Darstellung für das disease-specific-survival des gesamten GIST-Registers (Abbildung 15).

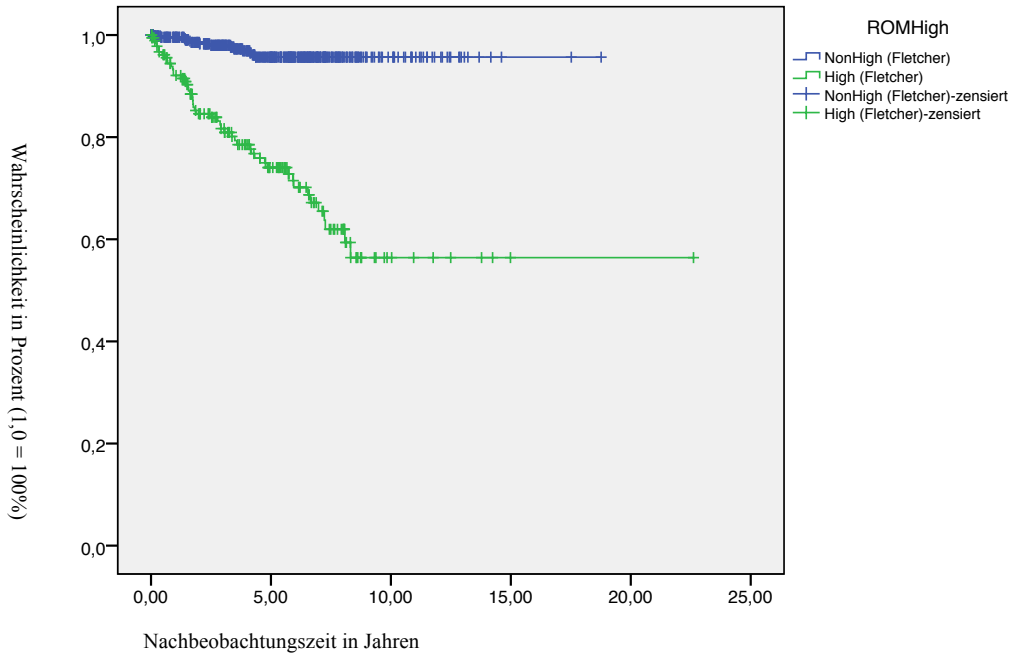

Abbildung 15: Wahrscheinlichkeit des krankheitsspezifischen Überlebens der an Gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) erkrankten Patienten des gesamten GIST-Registers in einer Gegenüberstellung als Kaplan-Meier-Kurve von high und non-high-GIST, klassifiziert nach Fletcher et al [11]; die non-high Gruppe enthält die Risiken very low, low und intermediate; zensierte Fälle erscheinen als Kreuze, ROM = risk of malignancy; DISEASE-SPECIFIC-SURVIVAL

Es ergeben sich folgende 1-, 3- und 5-Überlebenswahrscheinlichkeiten bei Berücksichtigung der GIST-bedingten Todesfälle (disease-specific-survival (DSS)) für die high-risk-Patienten: 92,1%, 81,7% und 74,0%.

Für die non-high-risk-Patienten ergeben sich bei Berücksichtigung der GIST-bedingten Todesfälle 1-, 3- und 5-Überlebenswahrscheinlichkeiten von 99,6%, 98,0% und 95,7% (disease-specific-survival (DSS)).

Hierbei ist die krankheitsspezifische Überlebensrate in der non-high-risk Gruppe signifikant besser ($p<0,001$, Log-Rank-Test) als in der high-risk-Gruppe (Einteilung nach Fletcher et al [11]).

3.3.8 Lokalrezidive / Metastasen

Von den 1021 Patienten des gesamten GIST-Registers entwickelten insgesamt 166 Patienten (19,0%) Metastasen. Synchron waren bereits 71 der Patienten (8,1%) metastasiert. Ein Lokalrezidiv alleine - ohne Metastasen - fand sich in keinem Fall des Kollektivs. In 145 Fällen wurde keine definitive Aussage zur Metastasierung getroffen.

Die Metastasierung fand durchschnittlich nach 3,02 Jahren (Mittelwert) statt (s_{st}=3,31 Jahre), median 2,02 Jahre [min 0,01 Jahre; max 20,52 Jahren].

Von den 166 Patienten mit einer metastasierten GIST-Erkrankung wurden 75% (n=96) als high-risk, 13,3% (n=17) als intermediate, 9,4% (n=12) als low und 2,3% (n=3) als very

low risk GIST nach Fletcher et al [11] eingestuft. 38 Patienten der metastasierten GIST-Patienten konnten nicht nach Fletcher et al [11] klassifiziert werden.
Nimmt man eine Einteilung des Risikos nach Miettinen et al [32] vor, so erlangt man für die metastasierten GIST-Patienten folgende Konstellation: 64,7% (n=75) high-risk, 16,4% (n=19) intermediate-risk, 14,7% (n=17) low-risk und 4,3% (n=5) very-low-risk.
50 Patienten der metastasierten GIST-Patienten waren nicht nach Miettinen et al [32] klassifizierbar.

Für die metastasierten GIST-Erkrankten findet sich in der Kaplan-Meier-Kurven-Analyse eine 1-, 2-, 3- und 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit (disease-free-survival) von 92,1%, 82,4%, 76,5% und 66,4%. Die 10-Jahresüberlebensrate wird auf 51,6% und die 20-Jahresüberlebensrate auf 29% geschätzt. In Abbildung 16 ist die Wahrscheinlichkeit des krankheitsfreien Überlebens der metastasierten Patienten des Ulmer GIST-Registers als Kaplan-Meier-Kurve dargestellt.

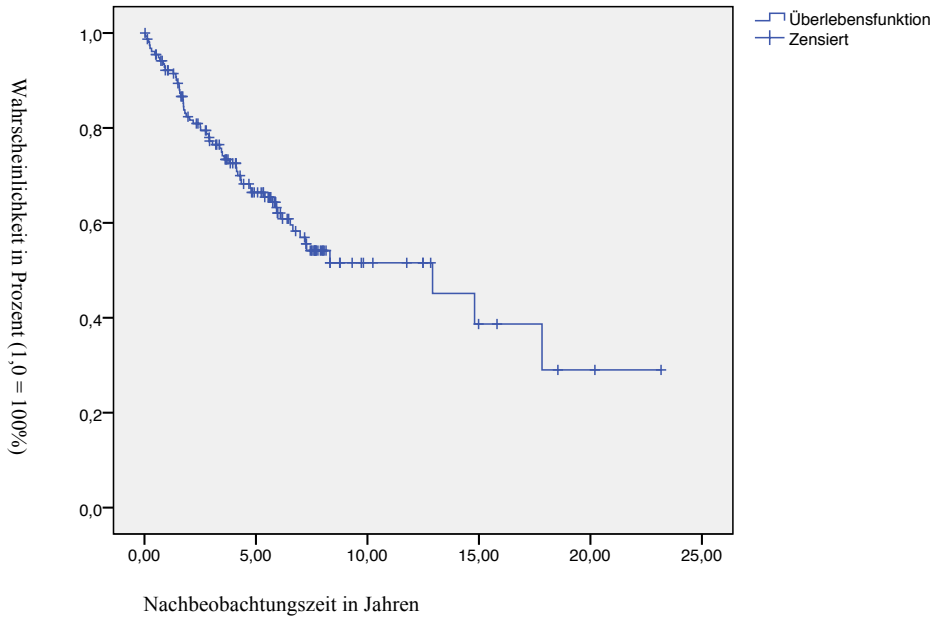

Abbildung 16: Wahrscheinlichkeit des krankheitsfreien Überlebens, der an Gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) erkrankten metastasierten Patienten des gesamten GIST-Registers als Kaplan-Meier-Kurve, zensierte Fälle erscheinen als Kreuze

3.4 Gesamtes GIST-Register - Zweitneoplasien

3.4.1 Häufigkeiten der Zweitneoplasien

Von den insgesamt 1021 Patienten mit einem Gastrointestinalen Stromatumor konnte in 836 Fällen eine eindeutige Aussage zum Vorhandensein einer weiteren Neoplasie gemacht werden. In 185 Fällen steht die Klärung betreffend zusätzlicher Neoplasien noch aus oder war trotz Anfrage ungewiss geblieben. Insgesamt waren 422 der GIST-Patienten von einer zusätzlichen benignen oder malignen Neoplasie (50,5%) betroffen.

Es zeigt sich eine ausgewogene Geschlechterverteilung mit 49,1% (n=207) weiblichen und 50,9% (n=215) männlichen Zweitneoplasie-betroffenen GIST-Patienten.

Die Zweitneoplasie-betroffenen Patienten sind im Mittel mit 67,42 Jahren am Gastrointestinalen Stromatumor erkrankt (Standardabweichung der Stichprobe s_{st}=11,52 Jahre); das mediane Erkrankungsalter betrug 68,27 Jahre [min 24,52; max 94,84].

Bei 267 der 836 abgeklärten GIST-Patienten (31,9%) waren 317 bösartige Zweitneoplasien nachweisbar. 41 GIST-Patienten waren von zwei malignen zusätzlichen Neoplasien zusätzlich betroffen, drei GIST-Patienten wiesen drei zusätzliche malignen Neoplasie auf, ein GIST-Patient sogar mit einer vierfachen malignen Neoplasie und 222 mit einer malignen Neoplasie jeweils zusätzlich zum Gastrointestinalen Stromatumor.

Die mehrfach Malignom-betroffenen GIST-Patienten (n=45) werden in Abschnitt 3.4.3 näher betrachtet.

Benigne Zweitneoplasien waren bei 209 GIST-Patienten diagnostiziert worden (25%), insgesamt traten 262 benigne Zweitneoplasien auf, das bedeutet 26 Patienten wiesen zwei benigne zusätzliche Neoplasien auf, neun wiesen eine dreifache benigne Neoplasie auf, drei Patienten zeigten gar vier benigne Neoplasien, 171 der GIST-Patienten hatten eine benigne Neoplasie jeweils zusätzlich zur Erkrankung des Gastrointestinalen Stromatumors. Die Abbildung 17 stellt diese Ergebnisse zusammen.

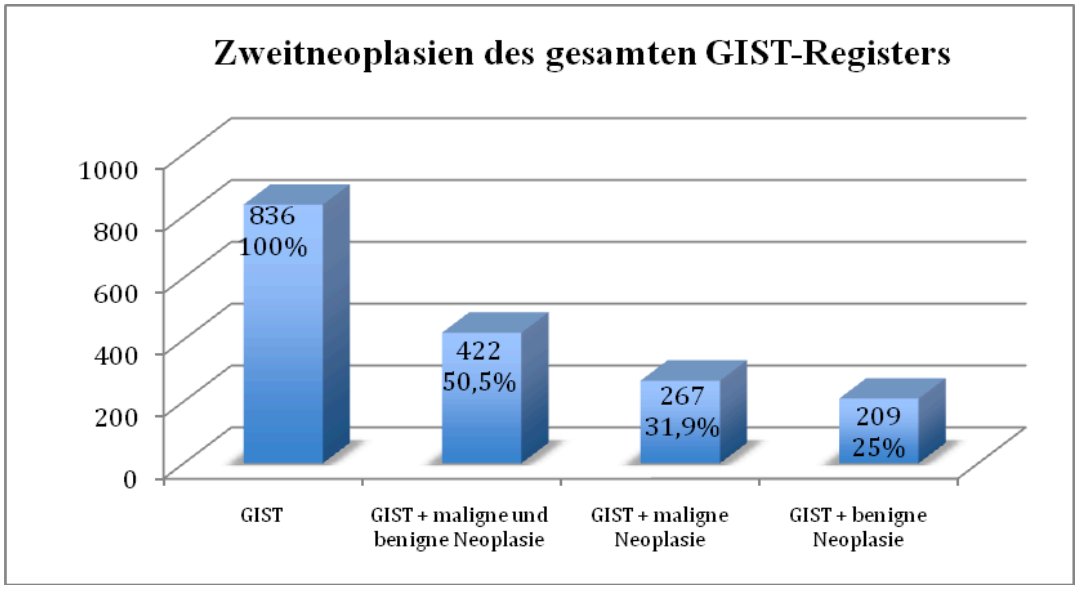

Abbildung 17: Vorkommen von Zweitneoplasien bei Patienten mit Gastrointestinalem Stromatumoren (GIST) im gesamten GIST-Register in absoluten Zahlen und Prozentangaben

3.4.2 Maligne Zweitneoplasien

Differenziert man die malignen Zweitneoplasien nach Organsystem ihres Ursprungs so findet sich folgende Verteilung.

25,9% (n=82) sind auf das Urogenitalsystem bezogen (Prostatakarzinom n=38, Nierenzellkarzinom n=12, Urothelkarzinom n=9, Uteruskarzinom n=10, Zervixkarzinom n=4, Ovarialkarzinom n=4, Endometriumkarziom n=2, Leiomyosarkom des Uterus n=2 und ein Seminom n=1).

21,5% (n=68) der Zweitmalignome betreffen kolorektale Karzinome (Kolonkarzinom n=46, Rektumkarzinom n=22), Ösophagus und Magen sind mit 13,9% betroffen (Magenkarzinom n=33, Ösophaguskarzinom n=11). Das Mammakarzinom macht 8,2% der malignen Erkrankungen aus (n=26).

Maligne Erkrankungen des Blutsystems machen 7,3% (n=23) der Zweitmalignome aus (multiples Myelom (n=7), chronische lymphatische Leukämie (CLL; n=5), Lymphome (n=4), Non-Hodgkin-Lymphom (n=3), Polyzythämia vera (n=2), akute myeloische Leukämie (AML; n=1) und Haarzellleukämie (n=1)). Bösartige Erkrankungen der Haut waren in 7,3% (n=23) nachweisbar (Basaliom (n=13), Melanom (n=8) und Spinaliom (n=2)).

Malignome in Pankreas, Leber oder Gallengängen wurden in 6,3% (n=20) nachgewiesen (Pankreaskarzinom (n=15), intraduktale papilläre muzinöse Neoplasie des Pankreas (IPMN; n=1), cholangiozelluläres Karzinom (n=1), Papillenkarzinom (n=1) und Gallenblasenkarzinom (n=2)).

Maligne Erkrankungen der Lunge machen 2,5% (n=8) aus (Bronchialkarzinom (n=7), und Lungenkarzinoid (n=1)).

Die restlichen bösartigen Erkrankungen machen 7,3% (n=23) summieren sich durch Neuroendokrines Karzinom (n=4), Phäochromozytom (n=3), Schilddrüsenkarzinom (n=3), Larynxkarzinom (n=2), Zungengrundkarzinom (n=2), Karzinom mit unbekannten Primärtumor (CUP-Syndrom; n=2), Osteosarkom (n=1), ein Syndrom einer multiplen endokrinen Neoplasie (MEN Typ I; n=1), Duodenalkarzinom (n=1), Jejunalkarzinom (n=1), Leiomyosarkom (n=1), maligner Glomustumor (n=1) und ein Aderhautmelanom (n=1). In Abbildung 18 sind diese Ergebnisse veranschaulicht.

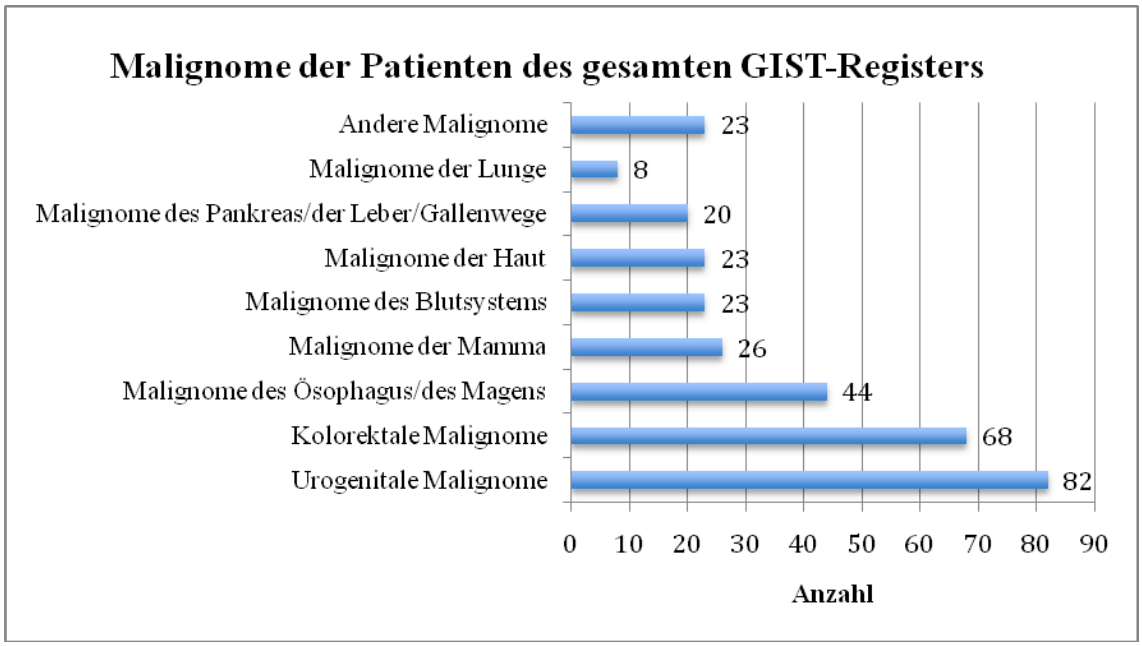

Abbildung 18: Malignome der GIST-Patienten (GIST= Gastrointestinaler Stromatumor) des gesamten GIST-Registers, dargestellt in Untergruppen zur Veranschaulichung der betroffenen Organsysteme; Darstellung in der Anzahl; andere Malignome enthalten neuroendokrine Karzinome, Phäochromozytome, Schilddrüsenkarzinome, Larynxkarzinome, Zungengrundkarzinome, Karzinome mit unbekannten Primärtumor (CUP-Syndrom, CUP = carcinoma of unknown primary) , Osteosarkom, Syndrom einer multiplen endokrinen Neoplasie (MEN Typ I), Duodenalkarzinom, Jejunalkarzinom, Leiomyosarkom, Glomustumor und ein Aderhautmelanom).

Zusammengefasst finden sich bei den GIST-assoziierten malignen Neoplasien die im höheren Alter typischerweise häufig(er) vorkommenden Malignome ohne eine Tendenz zu einer spezifischen Tumorentität innerhalb des beschriebenen GIST-Kollektivs.

3.4.3 GIST-Patienten des gesamten GIST-Registers mit Mehrfachmalignom

45 GIST-Patienten im gesamten Ulmer GIST-Register sind von mehrfachen Zweitmalignomen betroffen. Diese Gruppe erkrankte im Mittel im Alter von 70,7 Jahren am Gastrointestinalen Stromatumor (Standardabweichung s_{st}=9,79 Jahre; Medianwert

71,09 Jahre [min 38,69; max 91,58]). Die mittlere Tumorgröße der GIST betrug 3,32cm (Standardabweichung s_{st}=3,06; Medianwert 2,9cm [min 0,3; max 12]).
65,1% (n=28) dieser GIST wurden als Zufallsbefund diagnostiziert, 34,9% (n=15) waren symptomatisch. Bei 2 der mehrfach Malignom-erkrankten GIST-Patienten wurde keine Aussage zum Zufallsbefund erhoben.
Unter diesen mit mehrfachen Zweitneoplasien assoziierten Gastrointestinalen Stromatumoren sind 68,2% der Fälle (n=30) im Magen lokalisiert, 20,5% (n=9) betreffen den Dünndarm und 11,4% (n=5) treten kolorektal auf. In einem Fall wurde keine Aussage zur Lokalisation getroffen.
Die 1-, 3- und 5-Jahres-Overall-Survival-Rate (Überlebenswahrscheinlichkeit) beträgt 87%, 73,2% und 62,4%. Nach 10 Jahren beträgt die Überlebenswahrscheinlichkeit 25% bei diesen mehrfach Malignom-erkrankten GIST-Patienten.
GIST-bedingt sind allein zwei der mehrfach Malignom-erkrankten Patienten verstorben.
Entsprechend der Risikoklassifikation nach Fletcher et al [11] konnten 36 der 45 Patienten beurteilt werden. Hierbei wurden 14 (38,9%) in die Risikoklasse very-low eingestuft, 13 (36,1%) wurden als low-risk, 3 (8,3%) als intermediate-risk und 6 (16,7%) als high-risk GIST gemäss den Kriterien eingeteilt. In 9 Fällen konnte keine Einteilung nach Fletcher et al [11] erfolgen.

Von den mehrfach an zusätzlichen Malignomen erkrankten 45 GIST-Patienten hatten vier mehr als zwei Malignome. Diese werden im Einzelnen nachfolgend beschrieben:
Bei einer Patientin war im Alter von 78,7 Jahren ein symptomatischer high-risk-Rektum-GIST diagnostiziert worden. Zusätzlich lagen bei dieser Patientin vier weitere Malignome vor: Leiomyosarkom, Uteruskarzinom, Haarzellleukämie und Mammakarzinom.
Bei einer Patientin war im Alter von 84,6 Jahren ein very low-risk GIST des Jejunums als Zufallsbefund diagnostiziert worden. Hier lag zusätzlich ein Tripelmalignom vor: Mammakarzinom, Nierenzellkarzinom und Basaliom.
Eine Patientin war an einem symptomatischen low-risk-Magen-GIST im Alter von 60,2 Jahren erkrankt. Bei dieser Patientin lagen zudem drei Basaliome vor.
Ein weiteres Tripelmalignom fand sich bei einer symptomatischen intermediate-risk-Magen-GIST-Patientin, die im Alter von 73,9 Jahren am GIST erkrankt war. Hierbei handelte es sich um ein Magenkarzinom und ein Doppelkarzinom des Kolons.
Ein Überblick über die 41 Doppelmalignom-erkrankten GIST-Patienten gibt die Tabelle 28 zur Veranschaulichung der vorkommenden Kombinationen.

Tabelle 28: Zusammenstellung der GIST-Patienten (GIST= Gastrointestinaler Stromatumor) mit Doppelmalignom des gesamten Kollektivs, Risikoklassifikation des GISTs nach Fletcher et al [11] (GIST-Risiko); G = Geschlecht, w = weiblich, m = männlich, EA = Erkrankungsalter in Jahren (bei GIST-Diagnose), ZB = Zufallsbefund, - = keine Aussage möglich; IPMN = intraduktale papilläre muzinöse Neoplasie des Pankreas; MEN = multiple endokrine Neoplasie; NHL = Non-Hodgkin-Lymphom; CLL = chronische lymphatische Leukämie

Doppelmalignom-erkrankte Patienten des gesamten GIST-Registers						
GIST-Risiko	**Lokalisation**	**Malignom**	**Malignom**	**G**	**EA**	**ZB**
very low	Magen	Magenkarzinom	Polyzythämia vera	m	66,8	Ja
very low	Magen	Magenkarzinom	Mammakarzinom	w	62,6	Ja
very low	Magen	Magenkarzinom	NHL	w	91,5	Ja
very low	Magen	Kolonkarzinom	Melanom	w	87,9	Ja
very low	Magen	Kolonkarzinom	Nierenzellkarzinom	m	64,1	Ja
very low	Magen	Mammakarzinom	Lungenkarzinoid	w	64,5	Nein
very low	Magen	Ösophaguskarzinom	Prostatakarzinom	m	72,1	Ja
very low	Dünndarm	MEN	Phäochromozytom	m	38,6	Ja
very low	Jejunum	Pankreaskarzinom	Prostatakarzinom	m	69,4	Ja
very low	Ileum	Kolonkarzinom	CLL	w	76	Ja
very low	Ileum	Uteruskarzinom	Basaliom	w	66,2	Ja
very low	Kolon	Rektumkarzinom	Bronchialkarzinom	w	66,6	Ja
very low	Rektum	Rektumkarzinom	CLL	m	74,6	Ja
low	Magen	Kolonkarzinom	Kolonkarzinom	w	80,9	Ja
low	Magen	Kolonkarzinom	Kolonkarzinom	w	68,3	Ja
low	Magen	Mammakarzinom	Nierenzellkarzinom	w	72,3	Nein
low	Magen	Mammakarzinom	Uteruskarzinom	w	64,1	Nein
low	Magen	Mammakarzinom	Aderhautmelanom	w	83,1	Nein
low	Magen	Urothelkarzinom	CLL	m	68,2	Nein
low	Magen	Urothelkarzinom	Glomustumor	w	74,3	Nein
low	Magen	Magenkarzinom	Zervixkarzinom	w	62,5	Nein
low	Magen	IPMN	Basaliom	m	50,8	Ja
low	Jejunum	Kolonkarzinom	Basaliom	m	64,9	Ja
low	Jejunum	Rektumkarzinom	Urothelkarzinom	w	71,6	Ja
low	Ileum	Bronchialkarzinom	Nierenzellkarzinom	w	81,4	-
intermediate	Magen	Prostatakarzinom	CLL	m	66,3	Nein
intermediate	Magen	Prostatakarzinom	Melanom	m	72,9	Ja
high	Magen	Kolonkarzinom	Rektumkarzinom	m	90,1	Ja
high	Magen	Prostatakarzinom	Basaliom	m	70,8	Ja
high	Magen	Prostatakarzinom	Kolonkarzinom	m	78,3	Nein
high	Dünndarm	Kolonkarzinom	Kolonkarzinom	w	71,3	Ja
high	Kolon	Zervixkarzinom	Bronchialkarzinom	m	60,6	Nein
-	Magen	Magenkarzinom	Nierenzellkarzinom	m	73,9	Ja
-	Magen	Magenkarzinom	Prostatakarzinom	m	79,2	Ja
-	Magen	Magenkarzinom	Ovarialkarzinom	w	58,7	Ja
-	Magen	Kolonkarzinom	Urothelkarzinom	m	71,9	Nein
-	Magen	Pankreaskarzinom	Kolonkarzinom	m	68,2	Ja
-	Magen	Prostatakarzinom	Basaliom	m	70,8	Ja
-	Magen	Multiples Myelom	Lymphom	w	71	-
-	Dünndarm	Rektumkarzinom	Basaliom	m	62,3	Ja
-	Kolon	Kolonkarzinom	Uteruskarzinom	w	68,3	Nein

Unter den Doppelmalignom-erkrankten GIST-Patienten sind 13 very low-risk, 12 low-risk, zwei intermediate-risk und fünf high-risk GIST-Patienten. Bei neun GIST-Patienten war keine Risikoklassifikation nach Fletcher et al [11] möglich. Am häufigsten liegt bei den GIST-Patienten mit Doppelmalignom ein Magen-GIST zugrunde, dies ist in allen Risikogruppen der Fall.

Die Verteilung der Malignomentitäten zeigt in keiner der Risikogruppen eine eindeutige Tendenz in Richtung einer bestimmten Tumorentität bzw. keine häufigen Paarungen von bestimmten Tumorarten. Einzig hervorzuheben ist eine Tendenz zu Kolonkarzinomen, mit ca. 25%.

Unter den very low-risk GIST-Patienten mit Doppelmalignom war allein ein GIST symptomatisch, alle übrigen very low-risk GIST waren asymptomatisch. In der low-risk Gruppe sind 6 Patienten symptomatisch, wobei alle diese GIST am Magen lokalisiert waren. In der intermediate-risk Gruppe war ein Patient symptomatisch, einer war ohne Symptome. In der high-risk Gruppe waren zwei Patienten symptomatisch, bei drei Patienten war der GIST ein Zufallsbefund.

3.4.4 Benigne Zweitneoplasien

Bei den benignen Zweitneoplasien (n=262) zeigen sich verschiedene Entitäten: Kolonadenom (n=65), familiäre adenomatöse Polyposis (FAP, n=1), benigner nodulärer Strumaknoten (n=29), Barrett-Ösophagus (n=10), Magenadenom (n=9), Dünndarmpolyp (n=9), Leberhämangiom (n=8), Adenom des Ductus choledochus (n=1), Cholangiofibrom der Leber (n=2), Gallenblasenpolyp (n=2), Uterusmyom (n=31), Uteruspolyp (n=2), Zervixpolyp (n=4), benigner Ovarialtumor (n=7), benigner Mammatumor (n=3), Fibrom (n=4) und Leiomyom (n=10) verschiedenster Lokalisation, Neurofibrom (n=7), Neurinom (n=3), ein Schwannom (n=1), Nebennierenadenom (n=11), Angiomyolipom der Niere (n=1), Onkozytom der Niere (n=1), Prostatadenom (n=9), Harnblasenpolyp (n=1), Zystadenom der Appendix (n=1), Paragangliom (n=2), gutartige Erkrankung der Haut und Unterhaut (n=15), Hämangiom (n=7), Epiglottispolyp (n=1), benigner Lungenrundherd (n=1), Meningeom (n=3) und ein Ependymom des Rückenmarks (n=1).

In Tabelle 29 ist die Verteilung der benignen Zweitneoplasien nach Häufigkeit zusammengefasst.

Tabelle 29: Übersicht der benignen Zweitneoplasien der Patienten des GIST-Registers (GIST= Gastrointestinaler Stromatumor), absteigend nach der Anzahl der Häufigkeit des Auftretens; n = Anzahl

Benigne Neoplasie	**n**		**Beninge Neoplasie**	**n**
Kolonadenom	65		Meningeom	3
Uterusmyom	31		Neurinom	3
benigner nodulärer Strumaknoten	29		Cholangiofibrom der Leber	2
Erkrankung der Haut/Unterhaut	15		Gallenblasenpolyp	2
Nebennierenadenom	11		Paragangliom	2
Barrett-Ösophagus	10		Uteruspolyp	2
Leiomyom	10		Adenom des Ductus choledochus	1
Dünndarmpolyp	9		Angiomyolipom der Niere	1
Magenadenom	9		Beningner Lungenrundherd	1
Prostataadenom	9		Ependymom des Rückenmarks	1
Leberhämagiom	8		Epiglottispolyp	1
Hämangiom anderer Lokalisation	7		familiäre adenomatöse Polyposis	1
Ovarialtumor	7		Harnblasenpolyp	1
Neurofibrom	7		Onkozytom der Niere	1
Fibrom	4		Schwannom	1
Zervixpolypen	4		Zystadenom der Appendix	1
Benigner Mammatumor	3		**Gesamt**	**262**

In der Vielfalt der benignen Neoplasien zeigte sich in dieser Patientengruppe ebenfalls keine Affinität der Gastrointestinalen Stromatumoren zu einer bestimmten Tumorentität. Am häufigsten kamen Kolonadenome neben dem Gastrointestinalen Stromatumor vor.

3.4.5 Lokalisation der GIST

Die Lokalisation der Gastrointestinalen Stromatumoren bei GIST-Patienten mit oder ohne einer weiteren aufgetretenen Zweitneoplasie auf Magen-, Dünndarm-, kolorektalen und andere sind nahezu identisch. In der Tabelle 30 werden diese Gruppen gegenübergestellt.

Tabelle 30: Darstellung der Lokalisation der GIST (GIST= Gastrointestinaler Stromatumor) der Register-Patienten und der Subgruppe mit/ohne Zweitneoplasie in Prozent, n = Anzahl der jeweils beurteilbaren Patienten hinsichtlich Lokalisation des GISTs; eGIST: extragastrointestinale GIST; sonstige: weitere Lokalisation der GIST wie z.B. Ösophagus

Lokalisation der GIST	**GIST-Register (n=988)**	**GIST-Register-Patienten mit Zweitneoplasie (n=410)**	**GIST-Register-Patienten ohne Zweitneoplasie (n=403)**
Magen	63,5%	63,7%	63,8%
Dünndarm	27,4%	29,8%	27,8%
kolorektal	4,7%	4,6%	4,7%
eGIST/sonstige	4,4%	2%	3,7%

3.4.6 Risikoklassifikation der GIST

Entsprechend der Klassifikation nach Fletcher et al [11] erhält man folgende Zusammensetzung für die Zweitneoplasie-betroffenen Patienten: 78 high-risk (23,8%), 75 intermediate-risk (22,9%), 108 low-risk (32,9%) und 67 very-low-risk (20,4%).

Die GIST-Patienten des gesamten GIST-Registers ohne Zweitneoplasie setzen sich wie folgt zusammen: 95 high-risk (29,3%), 70 intermediate-risk (21,6%), 111 low-risk (34,3%) und 48 very low-risk (14,8%).

Tabelle 31 zeigt den Vergleich GIST-Patienten in der Fletcherklassifikation von Zweitneoplasie-betroffenen und nicht-betroffenen sowie des gesamten GIST-Registers.

Tabelle 31: Risikoklassifikation nach Fletcher et al [11] der GIST-Register-Patienten (GIST= Gastrointestinaler Stromatumor) und der Subgruppe mit/ohne Zweitneoplasie der GIST-Register-Patienten in Prozent, n = Anzahl der jeweils nach Fletcher et al [11] klassifizierbaren betroffenen GIST-Patienten

Risikoklassifikation nach Fletcher	GIST-Register (n=746)	GIST-Register-Patienten mit Zweitneoplasie (n=328)	GIST-Register-Patienten ohne Zweitneoplasie (n=324)
very-low-risk	17%	20,4%	14,8%
low-risk	33,1%	32,9%	34,3%
intermediate-risk	22,4%	22,9%	21,6%
high-risk	27,5%	23,8%	29,3%

Hier fällt auf, dass sich bei Patienten mit Zweitneoplasie 3-5% weniger high-risk GIST finden und dafür gut 5% mehr very low-risk-GIST.

Der Unterschied in der Verteilung wird zudem deutlich, wenn man die von einer Zweitneoplasie betroffenen GIST-Patienten nur mit denen ohne Zweitneoplasie vergleicht: Die Patienten des gesamten GIST-Registers ohne Zweitneoplasie haben einen höheren Anteil an high-risk-Patienten (circa 5 Prozent) und einen niedrigeren Anteil der very low-risk-Patienten (um knapp 6 Prozent) im Vergleich zu den von einer Zweitneoplasie betroffenen GIST-Patienten.

3.4.7 Überlebensraten der GIST-Patienten mit und ohne Zweitneoplasie

Die Überlebensraten bzw. Überlebenswahrscheinlichkeiten der Patienten des GIST-Registers mit und ohne Zweitneoplasie für das Overall-Survival und für das krankheitsspezifische (GIST) Überleben sind in den Tabellen 32 und 33 zusammengefasst dargestellt. Die Berechnungen erfolgten anhand der Kaplan-Meier-Analysen.

Tabelle 32: Überlebenswahrscheinlichkeiten (ÜLW) im Overall-Survival der Patienten des GIST-Registers (GIST= Gastrointestinaler Stromatumor), angegeben in Prozent, Einteilung nach Vorhandensein von weiteren Neoplasien; n = Anzahl der jeweils beurteilbaren Patienten

Überlebenswahrscheinlichkeiten der GIST-Patienten des gesamten GIST-Registers mit Zweitneoplasien (Overall-Survival)				
	1-Jahres-ÜLW	3-Jahres-ÜLW	**5-Jahres-ÜLW**	10-Jahres-ÜLW
Maligne und beninge Zweitneoplasien (n=385)	92,1%	82,4%	**73,1%**	53,3%
Benigne Zweitneoplasien (n=192)	96,8%	92,6%	89,4%	71,6%
Maligne Zweitneoplasien (n=242)	88,5%	75%	62,8%	38,4%
Ohne Zweitneoplasien (n=367)	92,5%	85,8%	**80,3%**	63,6%
Überlebenswahrscheinlichkeiten der GIST-Patienten des gesamten GIST-Registers (Overall-Survival)				
Gesamtüberlebens-wahrscheinlichkeit (n=840)	92,2%	82,8%	75,9%	58,1%

Insgesamt ist die 5-Jahres-ÜLW im Overall-Survival der Patienten mit Zweitneoplasie deutlich niedriger als die der GIST-Patienten ohne Zweitneoplasie (73,1% vs. 80,3%). Hier ist die Unterscheidung zwischen Patienten, die von einer malignen bzw. von einer benignen Zweitneoplasie betroffen sind ausschlaggebend. So ist die 5-Jahres-ÜLW im Overall-Survival der Patienten mit benigner Zweitneoplasie deutlich höher als die der Patienten mit maligner Zweitneoplasie (89,4% vs. 62,8%).

Tabelle 33: Überlebenswahrscheinlichkeiten (ÜLW) des krankheitsspezifischen (GIST)-Survivals der Patienten des gesamten GIST-Registers (GIST= Gastrointestinaler Stromatumor), angegeben in Prozent, Einteilung nach Vorhandenseins von weiteren Neoplasien; n = Anzahl der jeweils beurteilbaren Patienten

Überlebenswahrscheinlichkeiten der GIST-Patienten des gesamten GIST-Registers mit Zweitneoplasien (disease-specific-(GIST)-Survival)				
	1-Jahres-ÜLW	3-Jahres-ÜLW	**5-Jahres-ÜLW**	10-Jahres-ÜLW
Maligne und beninge Zweitneoplasien (n=385)	98,8%	96,7%	**92,3%**	89,1%
Benigne Zweitneoplasien (n=192)	98,9%	97,1%	95,2%	92%
Maligne Zweitneoplasien (n=242)	99%	96,5%	90,8%	86,9%
Ohne Zweitneoplasie (n=367)	95,8%	92%	**89,5%**	83,6%
Überlebenswahrscheinlichkeiten der GIST-Patienten des gesamten GIST-Registers (krankheitsspezifisches (GIST)-Survival)				
Gesamtüberlebens-wahrscheinlichkeit (n=840)	97,1%	93%	89,7%	84,1%

Die 5-Jahres-ÜLW im GIST-spezifischen-Survival der Patienten mit und ohne Zweitneoplasie sind annähernd gleich (92,3% vs. 89,5%). In der Unterscheidung zwischen Patienten, die von einer malignen bzw. von einer benignen Zweitneoplasie betroffen sind ergeben sich ebenfalls keine wesentlichen Unterschiede: Die 5-Jahres-ÜLW im GIST-spezifischen-Survival für Patienten mit maligner Zweineoplasie beträgt 90,8%, für Patienten mit benigner Zweitneoplasie 95,2%.

Stellt man graphisch in den Kaplan-Meier-Kurven die Patienten mit maligner Zweitneoplasie den Patienten ohne Zweitneoplasien gegenüber, ergeben sich folgende Darstellungen des Overall-Survivals und des krankheitsspezifischen (GIST) Überlebens (disease-specific-Survivals) in Abbildung 19 und 20.

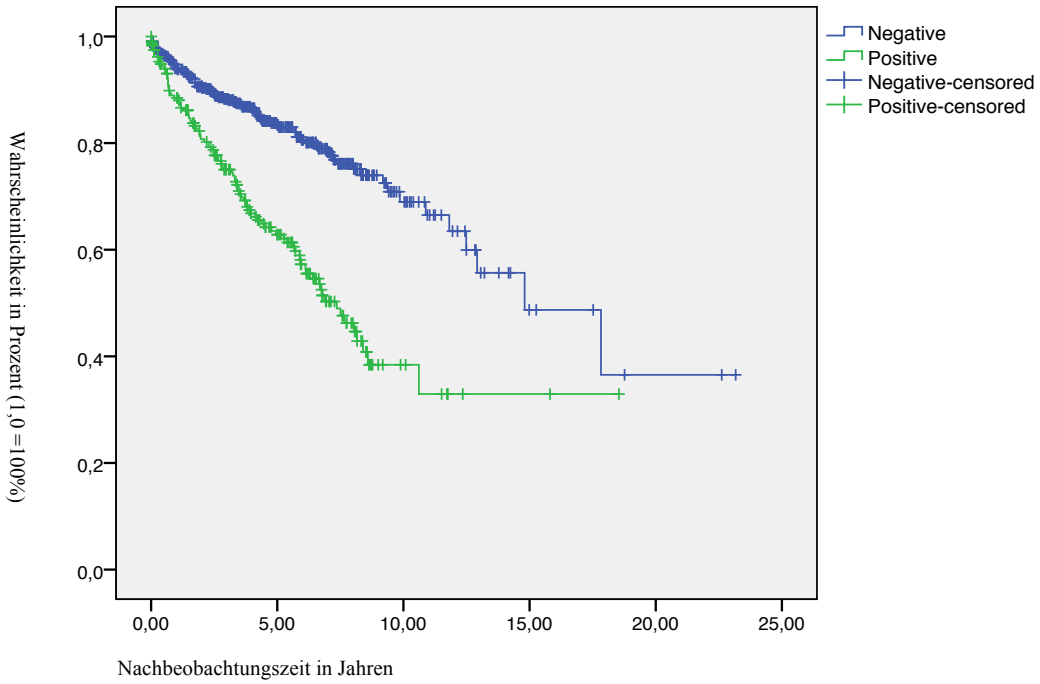

Abbildung 19: Wahrscheinlichkeit des gesamten Überlebens der an Gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) erkrankten Patienten des GIST-Registers als Kaplan-Meier-Kurve, zensierte Fälle erscheinen als Kreuze; grün: an malignen Zweitneoplasien erkrankte GIST-Patienten (n=242), blau: GIST-Patienten ohne Zweitneoplasie, n = Anzahl der jeweils beurteilbaren Patienten (n=367); **OVERALL SURVIVAL**

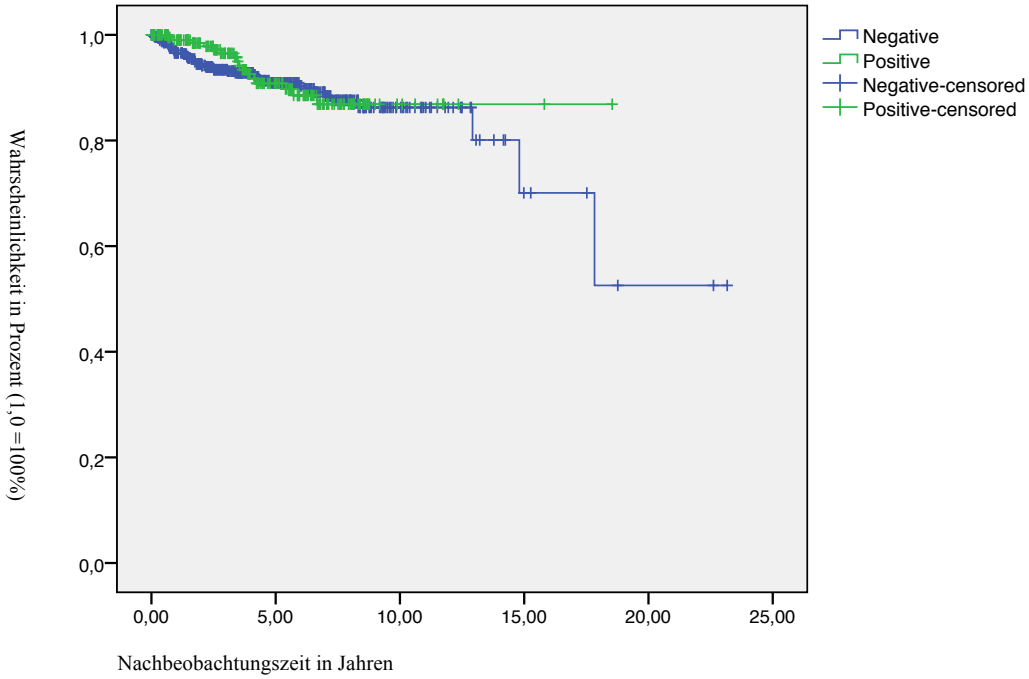

Abbildung 20: Wahrscheinlichkeit des krankheitsspezifischen (GIST-) Überlebens (disease-specific survival) der an Gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) erkrankten Patienten des GIST-Registers als Kaplan-Meier-Kurve, zensierte Fälle erscheinen als Kreuze; grün: an malignen Zweitneoplasien erkrankte GIST-Patienten (n=242), blau: GIST-Patienten ohne Zweitneoplasie (n=367), n = Anzahl der jeweils beurteilbaren Patienten; **DISEASE SPECIFIC SURVIVAL**

In dem in Abbildung 19 dargestellten Overall-Survival wird deutlich, dass die an einem Zweitmalignom leidenden GIST-Patienten deutlich früher versterben als die GIST-Patienten ohne Zweitneoplasie.

Beim krankheitsspezifischen (GIST-)Überleben, welches in Abbildung 20 dargestellt ist, zeigt sich eine annähernd gleiche Überlebenswahrscheinlichkeit für beide Gruppen.

3.5 Vergleich des Ulmer GIST-Kollektivs mit dem gesamten GIST-Register hinsichtlich Zweitneoplasien

Wenn man die beiden Gruppen, das Ulmer single-center GIST-Kollektiv und das gesamte multizentrische Ulmer GIST-Register, bezüglich begleitender Neoplasien beurteilt, sind im Ulmer Kollektiv 56,6% und im gesamten GIST-Register 50,5% von einer Zweitneoplasie betroffen.
Betrachtet man nur die malignen Neoplasien sind im Ulmer Kollektiv 42%, im gesamten GIST-Register 31,9% der Patienten betroffen.

Zur genaueren Betrachtung wurde ein Vergleich des Ulmer Kollektivs mit dem gesamten GIST-Register abzüglich der Ulmer Patienten vorgenommen. Diese Gruppe wird im Folgenden als Restkollektiv bezeichnet.
Wenn man nun diese beiden Gruppen bezüglich der malignen Neoplasien statistisch analysiert und bewertet, ergibt sich ein signifikanter Unterschied (p=0,005; Chi-Quadrat-Test nach Pearson). Rechnerisch findet sich im Ulmer single-center Kollektiv im Vergleich zum Restkollektiv ein 1,7fach erhöhtes Risiko (Odds Ratio OR=1,7 [1,17; 2,46]) neben dem GIST eine maligne Zweitneoplasie aufzuweisen.
Beurteilt man die benignen Neoplasien sind bei dem Ulmer Kollektiv 21%, beim gesamten GIST-Register 25% betroffen.
Mit einer statistischen Analyse lässt sich bezüglich benigner Zweitneoplasie kein signifikanter Unterschied in den beiden Kollektiven (Ulmer Kollektiv und Restkollektiv) feststellen (p=0,223; Chi-Quadrat-Test nach Pearson).

Das Ulmer Kollektiv weist eine längere Nachbeobachtungszeit mit einer Follow-up-Dauer von 5,38 Jahren (Mittelwert, s_{st}=4,13 Jahre) und einem medianen Wert von 4,75 Jahren [min 0,25; max 20,20] im Vergleich zum Restkollektiv mit einer Follow-up-Dauer von 4,28 Jahren (Mittelwert, s_{st}=3,35 Jahre) und einem medianen Wert von 3,83 Jahren [min 0,25 Jahre; max 23,17] auf.

3.6 Gegenüberstellung der Überlebensraten des Ulmer GIST-Kollektivs und des gesamten GIST-Registers

In diesem Abschnitt werden die Überlebensraten in Abhängigkeit der begleitend aufgetretenen Neoplasien für die Ulmer GIST-Patienten und für die Patienten des gesamten GIST-Registers gegenübergestellt.

Das Overall-Survival für die beiden Gruppen wird in Tabelle 34 gezeigt. Die Angaben zum krankheitsspezifischen Überleben sind in Tabelle 35 zusammengefasst. Die Berechnungen erfolgten anhand der Kaplan-Meier-Analysen.

Tabelle 34: Vergleich der Überlebenswahrscheinlichkeiten (ÜLW) im Overall-Survival der Ulmer GIST-Patienten (GIST= Gastrointestinaler Stromatumor) und des gesamten GIST-Registers, angegeben in Prozent, Einteilung nach Vorhandensein von weiteren Neoplasien, n = Anzahl der jeweils beurteilbaren Patienten

Überlebenswahrscheinlichkeiten der GIST-Patienten mit Zweitneoplasien (Overall-Survival)					
		1-Jahres-ÜLW	3-Jahres-ÜLW	**5-Jahres-ÜLW**	10-Jahres-ÜLW
Maligne und beninge Zweitneoplasien	Ulm (n=77)	92,1%	81,1%	67,7%	49,8%
	GIST-Register (n=385)	92,1%	82,4%	73,1%	53,3%
Benigne Zweitneoplasien	Ulm (n=29)	96,6%	96,6%	96,6%	75,9%
	GIST-Register (n=192)	96,8%	92,6%	89,4%	71,6%
Maligne Zweitneoplasien	Ulm (n=57)	91%	76,1%	**59,3%**	37,1%
	GIST-Register (n=242)	88,5%	75%	**62,8%**	38,4%
Ohne Zweitneoplasie	Ulm (n=61)	94,7%	88,7%	**86,4%**	68,8%
	GIST-Register (n=367)	92,5%	85,8%	**80,3%**	63,6%
Überlebenswahrscheinlichkeiten der GIST-Patienten der Ulmer Patienten und des GIST-Registers (Overall-Survival)					
Gesamtüberlebens-wahrscheinlichkeit	Ulm (n=154)	93,2%	80,8%	72,8%	55,9%
	GIST-Register (n=840)	92,2%	82,8%	75,9%	58,1%

Die 5-Jahres-ÜLW im Overall-Survival der GIST-Patienten mit Zweitneoplasie ist in beiden Gruppen (Ulmer Kollektiv und GIST-Register) deutlich niedriger als die der GIST-Patienten ohne Zweitneoplasie (Ulmer Kollektiv: 67,7%/GIST-Register: 73,1% vs. Ulmer Kollektiv: 86,4%/GIST-Register: 80,3%). Die Differenz der Überlebensraten zwischen den Patienten mit Zweitneoplasie und ohne Zweitneoplasie ist im Ulmer Kollektiv größer als im GIST-Register.

Unterscheidet man zwischen Patienten, die von einer malignen bzw. von einer benignen Zweitneoplasie betroffen sind zwischen Ulmer Kollektiv und GIST-Register, so ist die 5-Jahres-ÜLW im Overall-Survival der Patienten mit benigner Zweitneoplasie deutlich höher als die der Patienten mit maligner Zweitneoplasie (Ulmer Kollektiv: 59,3%/GIST-Register: 62,8% vs. Ulmer Kollektiv: 96,6%/GIST-Register: 89,4%). Die Differenz der Überlebensraten zwischen den Patienten mit maligner und benigner Zweitneoplasie ist im Ulmer Kollektiv annähernd gleich wie im GIST-Register.

Tabelle 35: Vergleich der Überlebenswahrscheinlichkeiten (ÜLW) des krankheitsspezifischen (GIST)-Survivals der Ulmer GIST-Patienten (GIST= Gastrointestinaler Stromatumor) und des gesamten GIST-Registers, angegeben in Prozent, Einteilung nach Vorhandensein von weiteren Neoplasien, n = Anzahl der jeweils beurteilbaren Patienten

Überlebenswahrscheinlichkeiten der GIST-Patienten mit Zweitneoplasien (krankheitsspezifisches (GIST)-Survival)					
		1-Jahres-ÜLW	3-Jahres-ÜLW	**5-Jahres-ÜLW**	10-Jahres-ÜLW
Maligne und beninge Zweitneoplasien	Ulm (n=77)	98,7%	95,4%	89,2%	85,6%
	GIST-Register (n=385)	98,8%	96,7%	92,3%	89,1%
Benigne Zweitneoplasien	Ulm (n=29)	96,6%	96,6%	96,6%	89,1%
	GIST-Register (n=192)	98,9%	97,1%	95,2%	92%
Maligne Zweitneoplasien	**Ulm (n=57)**	100%	95,3%	**86,9%**	81,8%
	GIST-Register (n=242)	99%	96,5%	**90,8%**	86,9%
Ohne Zweitneoplasie	**Ulm (n=61)**	96,3%	90,2%	**87,8%**	80,3%
	GIST-Register (n=367)	95,8%	92%	**89,5%**	83,6%
Überlebenswahrscheinlichkeiten der GIST-Patienten der Ulmer Patienten und des GIST-Registers (krankheitsspezifisches GIST)-Survival)					
Gesamtüberlebens-wahrscheinlichkeit	Ulm (n=154)	97,2%	89,6%	85,3%	79,2%
	GIST-Register (n=840)	97,1%	93%	89,7%	84,1%

Die 5-Jahres-ÜLW im GIST-spezifischen-Survival der Patienten mit und ohne Zweitneoplasie ist in beiden Gruppen (Ulmer Kollektiv und GIST-Register) annähernd gleich (Ulmer Kollektiv: 89,2%/GIST-Register: 92,3% vs. Ulmer Kollektiv: 87,8%/GIST-Register: 89,5%). In der Unterscheidung zwischen Patienten, die von einer malignen bzw. von einer benignen Zweitneoplasie betroffen sind ergeben sich in den beiden Gruppen ebenfalls keine wesentlichen Unterschiede: Die 5-ÜLW im GIST-spezifischen-Survival für Patienten mit maligner Zweineoplasie beträgt im Ulmer Kollektiv 86,9% und im GIST-Register 90,8%, für Patienten mit benigner Zweitneoplasie im Ulmer Kollektiv 96,6% und im GIST-Register 95,2%.

4 Diskussion

Gastrointestinale Stromatumoren sind eine eigene Tumorentität mit einem inhomogenen klinischen Erscheinungsbild und waren bezüglich Outcome lange Zeit nicht sehr gut fassbar. In den letzten zehn Jahren wurden daher verschiedene Risikoklassifikationen entwickelt, welche, wie aus der aktuellen Literatur hervorgeht, eine gute prognostische Einschätzung ermöglichen. Welchen Einfluss die bei GIST zusätzlich vorkommenden Zweitneoplasien haben wurde bisher jedoch noch nicht abschließend geklärt.

Ziel dieser Arbeit war es die Häufigkeit des Auftretens von Zweitneoplasien und die Tumorentitäten der bei GIST-Patienten auftretenden Zweitneoplasien darzustellen, sowie deren Einfluss auf das Überleben der GIST-Patienten zu ermitteln.

Die Diskussion gliedert sich in zwei Abschnitte.
Im ersten Abschnitt werden im allgemeinen Teil die vorliegenden Daten zur allgemeinen Kollektivbeschreibung zusammengefasst. Dieser Abschnitt soll lediglich einen Abriss über die vorliegenden Ergebnisse und eine Verbindung zur aktuellen Literatur geben. Er bildet die Grundlage, um die Wertigkeit der im folgenden zweiten Abschnitt diskutierten Ergebnisse bezüglich der Zweitneoplasien besser einordnen und beurteilen zu können.
Der zweite Abschnitt stellt das Kernstück der Arbeit dar, er diskutiert die Ergebnisse zu Zweitneoplasien bei GIST-Patienten und liefert eine Zusammenfassung zu deren Häufigkeiten, Entitäten und Überlebensraten in den zwei untersuchten Kollektiven.

4.1 Allgemeiner Teil

4.1.1 Geschlechter- und Altersverteilung

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich in beiden untersuchten Gruppen ein ausgewogenes Geschlechterverhältnis mit 50,6% Frauen und 49,4% Männer im Ulmer Kollektiv (174 GIST-Patienten) und 48,8% Frauen und 51,2% Männer im gesamten GIST-Register (1021 Patienten). Dies deckt sich mit einer Mehrzahl aktueller Angaben der Literatur [17, 32, 34, 46].

In den beiden Kollektiven findet sich ein mittleres Erkrankungsalter von 66,21 Jahren für die Ulmer Patienten und 65,56 Jahren für das gesamte GIST-Register. Somit bestätigt sich

die in der Literatur [46, 47, 52] beschriebene Altersverteilung mit einem medianen Erkrankungsalter in der 7. Lebensdekade.

4.1.2 Lokalisation der GIST

In beiden Kollektiven zeigte sich übereinstimmend eine Präferenz bezüglich Lokalisation der GIST. Als bevorzugte Lokalisation an erster Stelle steht der Magen, im Ulmer Kollektiv mit 61,5%, im Gesamtregister mit 63,5%, gefolgt von Dünndarm- GIST, welcher bei den Ulmer Patienten zu 32,5% und im GIST-Register zu 27,4% betroffen ist. Diese Ergebnisse stimmen mit der in der Literatur beschriebenen GIST-Lokalisationen überein.
Der Magen wird hierbei als häufigste Lokalisation mit annähernd 60% angegeben [33], gefolgt von GIST im Dünndarm [2] mit einem Anteil von ungefähr 25% [41]. Die im Dünndarm vorkommenden GIST werden von anderen Autoren auch mit bis zu 30-40% angegeben [20].

In einer populationsbasierten im Jahr 2005 veröffentlichen Studie untersuchte Tran et al die Epidemiologie der Gastrointestinalen Stromatumoren und konnte aus retrospektiven Daten aus den Jahren 1992 bis 2000 folgende Lokalisationen darstellen: 51% der Tumoren kommen im Bereich des Magens, 36% im Dünndarm, 7% im Kolon, 5% im Rektum und 1% im Ösophagus vor [50].

Im Ulmer Kollektiv lässt sich dies aufgrund der Fallzahl nicht abschließend darstellen, aber die Tendenz mit den beiden häufigsten Lokalisation Magen (61,5%) und Dünndarm (32,55) zeigt sich bestätigt. Im Gesamt-Register näheren sich die prozentualen Verteilungen den in der Literatur beschriebenen an und stellen ebenfalls die häufigsten Lokalisation mit Magen (63,5%) und Dünndarm (27,4%) deutlich heraus. Insgesamt finden sich bei 9,1% der hier untersuchten Patienten eine andere Lokalisation als im Magen oder Dünndarm.

4.1.3 Klinik und Therapie

In der Vielzahl der unspezifischen Symptome haben sich im Ulmer Kollektiv und auch im GIST-Register Bauchschmerzen, gastrointestinale Blutungen und Gewichtsverlust als häufigste genannte Symptome herauskristallisiert. Hierbei ist anzumerken, dass aufgrund der großen Datenmenge und der multi-zentrischen Datenerhebung ein gewisser Selektionsbias sowohl durch die primär behandelnden Kliniker als auch durch die Autoren mit in Betracht gezogen werden muss. Dazu finden sich in der Literatur auch kaum einheitliche Symptombeschreibungen. Rubin et al 2007 berichten beispielsweise über frühzeitiges Sättigungsgefühl, gastrointestinale Blutung, Müdigkeit bei Anämie und/oder Obstruktion [41]. Mehr oder weniger konstant werden in der Literatur gastrointestinale Blutungen [20, 35, 46] sowie Bauchschmerzen [38] erwähnt, was unsere Ergebnisse zum Teil widerspiegelt und somit für deren Wertigkeit spricht.

Als Zufallsbefund waren im Ulmer Kollektiv 35,9% und im Gesamtregister der GIST-Patienten sogar 43,1% aufgefallen. Dies hat seinen Ursprung zum Großteil in der unspezifischen Symptomatik der Tumoren. GIST werden erst ab einer gewissen Größe nicht mehr nur zufällig entdeckt. Stellt man die Zufallsbefunde gegenüber ihrer Größe in einer Kreuztabelle dar und errechnet über einen Chi-Quadrat-Test nach Pearson die Signifikanz ergeben sich für einen Zufallsbefund kleiner ein Zentimeter, kleiner fünf und 10 Zentimeter signifikante Werte mit $p<0,001$. Die oft asymptomatischen und inzidentell aufgefundenen GIST sind signifikant kleiner als die symptomatischen Erkrankungen Gastrointestinaler Stromatumoren. In der Literatur werden inzidentelle GIST während Laparotomien oder Endoskopien mit 31,5% beziffert [38].
Die Beurteilung der in 3.1.4 und 3.3.4 aufgeführten Operationen ist nicht der Hauptfokus der vorliegenden Arbeit und wurde zur vollständigen Darstellung der Klinik mit aufgeführt, entspricht aber mit 53,6% Mageneingriffen, 23,2% Dünndarmeingriffen und 23,3% hier nicht näher deklarierten Eingriffen in etwa den Lokalisationen der an GIST erkrankten Organen.

Bezüglich der Resektabilität wurde in 92,2% (Gesamt-Register) und in 88,6% (Ulmer GIST-Patienten) eine R0-Resektion und damit eine Resektion im Gesunden erreicht.
In der Literatur wird eine komplette Resektion im Sinn einer R0-Resektion bei etwa 85% der Patienten mit primären lokalisierten GIST als möglich angegeben [51]. Die Bestimmungen der Resektionsränder stimmen in den beiden Kollektiven mit der in der

Literatur beschriebenen Resektabilität im Wesentlichen überein und werden in dieser Arbeit nicht weiter diskutiert, sondern in Parallelarbeiten gesondert betrachtet.

4.1.4 Pathologie

Die untersuchten pathologischen Parameter Zellmorphologie, Tumorgröße, Mitoserate und Färbungen zeigten in beiden Kollektiven (Ulmer Kollektiv und Gesamt-Register) ähnliche Ergebnisse und stimmen mit den Verteilungen der Literatur überein. Zellmorphologisch zeigten sich im Ulmer Kollektiv 90,9% und im GIST-Register 83,9% spindelförmige Gastrointestinale Tumoren. Die restlichen Tumoren waren epitheloid- oder gemischtzellige Tumoren mit einem Anteil von 9,1% (Ulmer Kollektiv) und 16,1% (GIST-Register). Auch Mietinnen und Lasota et al beschrieben 2011 eine Verteilung mit größtenteils spindelförmigen Gastrointestinalen Tumoren und 20-25% epitheloider Morphe [33]. Bei Huang et al findet sich in einer Untersuchung von 2007 ein Anteil von 77,5% spindelförmige und 22,5% epitheloiden Tumoren [19].
Mitoserate und Tumorgröße als prognostische Faktoren sind mittlerweile in der Literatur hinlänglich beschrieben und bewiesen [11, 31] und wurden zur Vollständigkeit im Ergebnisteil für beide Kollektive mit beschrieben.

In Bezug auf die Tumorgröße war die Verteilung in der vorliegenden Untersuchung wie folgt: Tumoren unter 1cm waren 10,3% (Ulmer Kollektiv) und 8% (GIST-Register), 1 cm bis zu 5cm 43,6% (Ulmer Kollektiv) und 48,1% (GIST-Register), zwischen 5 und 10 cm 22,4% (Ulmer Kollektiv) und 29,1% (GIST-Register). 10cm und größer waren 23,6% GIST der Ulmer Patienten und 14,9% innerhalb des GIST-Registers.

Die Mitoserate war in beiden Kollektiven ebenfalls ähnlich verteilt. Im Ulmer Kollektiv wiesen 63,0% der GIST Tumoren eine niedrige Mitoserate (<5 HPF), 17,3% eine mittlere (10-50 HPF) und 19,7% eine hohe Mitoserate (>10HPF) auf. Im gesamten GIST-Register stellten sich diese Zahlen wie folgt dar: 69% (<5 HPF), 13,2% (10-50 HPF), 17,9% (>10HPF).

Zur Diagnosesicherung der GIST wurde die c-kit-Färbung und die CD34-Färbung zu Beginn angewendet, wie sie seit den 90ziger Jahren durchgeführt werden [16, 36]. Positiv für c-kit waren im Ulmer Kollektiv 98,1%, im GIST-Register 97,6%. Der CD34-Nachweis war innerhalb des Ulmer Kollektivs in 83,1% und im GIST-Register in 88,8% möglich. Ergänzend wurden zur Diagnosesicherung Protein S100, Aktin, Desmin und Vimentin-

Färbungen durchgeführt. Eine Übersicht der genauen Ergebnisse ist in Kapitel 3.1.5.4 und 3.3.5.4 aufgeführt.

4.1.5 Risikoklassifikationen

Dasselbe wie für die pathologischen Parameter gilt auch für die Risikoklassifikationen. In beiden Kollektiven fanden sich nahezu parallele Verteilungen für die Risikoklassifikationen nach Fletcher et al [11], Miettinen et al [32], Huang et al [19], Hornick et al [18], Joensuu et al [21] und TNM [45].

Die genauen Angaben sind in Kapitel 3.1.6 und 3.3.6 in Tabelle 12 und 25 beschrieben. An dieser Stelle herauszugreifen ist die Einteilung nach Fletcher et al [11] in modifiziert reduzierter Form mit Aufteilung in high-risk GIST und non-high-risk (unter non-high-risk werden intermediate, low und ver low-risk GIST zusammengefasst). Hier zeigte sich in Bezug auf disease-specific-survival in beiden Kollektiven eine signifikant reduzierte Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten in der high-risk-GIST-Gruppe ($p<0,001$).
Diese wird durch aktuell publizierte Überlebenskurven von Joensuu et. al. so bestätigt [24].

4.1.6 Überlebensraten

Die Überlebensraten wurden sowohl für das Overall-Survival als auch für das Disease-Specific-Survival für beide Kollektive errechnet. Hierbei zeigten sich unter den Kollektiven ähnliche Ergebnisse. Die in dieser Untersuchung errechneten Überlebensraten stimmen mit denen in der Literatur dargestellten Überlebensraten für GIST-Patienten weitestgehend überein.

Eine kurze Gegenüberstellung der ermittelten Werte ist im Folgenden zusammengefasst.
Die 5-Jahres-Overall-Survival-Rate (Überlebenswahrscheinlichkeit) beträgt im Ulmer Kollektiv bzw. GIST-Register 72,8% bzw. 75,9%, nach 10 Jahren 55,9% bzw. 58,1%. Joensuu et al errechneten 2012 in einer Untersuchung mit 2560 GIST-Patienten eine 5- und 10 Jahres Überlebensrate im Overall-Survival von 72,3% und 56,4% [24].

Berücksichtigt man nur das krankheitsspezifische Überleben (disease-specific-survival (DSS)) liegt dies deutlich über dem Overall-Survival. Die 5-Jahres- (DSS) Überlebenswahrscheinlichkeit im Ulmer Kollektiv bzw. im GIST-Register belief sich auf 85,3% bzw. 89,7%. Nach 10 Jahren lebten noch 79,2% bzw. 84,1% der GIST-erkrankten Patienten.

Insgesamt entsprechen die beschriebenen Überlebensraten der in der Literatur [24]. Sowohl im Ulmer Kollektiv als auch im GIST-Register sind die Raten trotz unterschiedlicher Kollektivgrößen mit denen der großen errechneten Kollektiven mit 2560 GIST-Patienten vergleichbar.

4.2 Zweitneoplasien

4.2.1 Geschlechter- und Altersverteilung

Die Geschlechterverteilung der GIST-Patienten mit Zweitneoplasie zeigt im Ulmer Kollektiv sowie im GIST-Register ein ausgewogenes Verhältnis. Im Ulmer Kollektiv sind 50,6% weiblich und 49,4% männlich, im GIST-Register sind 49,1% weiblich und 50,9% männlich.

In einer Studie mit ähnlicher Kollektivgröße von Pandurengan et al [39], die sich mit der Frage der Zweitneoplasien befasst, ist die Geschlechterverteilung leicht zu Gunsten des männlichen Geschlechts verschoben (m:w = 1,5:1,3).
Das durchschnittliche Erkrankungsalter der GIST-Patienten mit Zweitneoplasie lag im Ulmer Kollektiv bei 65,36 Jahren und im gesamten GIST-Register bei 67,42 Jahren und unterscheidet sich somit nicht wesentlich vom Erkrankungsalter der GIST-Patienten insgesamt, welches bei 66,21 Jahren im Ulmer Kollektiv und 65,56 Jahren im gesamten GIST-Kollektiv lag.

In der Arbeit von Pandurengan et al [39] zeigte sich unter allen GIST-Patienten ein Erkrankungsalter von 56 - 57 Jahren, die von einer Zweitneoplasie betroffenen GIST-Patienten waren insgesamt älter mit 62,2 - 67,4 Jahren.

4.2.2 Häufigkeit

In der vorliegenden Arbeit wurden in beiden Kollektiven bei über der Hälfte der GIST-Patienten eine maligne oder benigne Zweitneoplasie nachgewiesen. Im Ulmer Kollektiv liegt der Anteil der Zweitneoplasien mit 56,6% höher als bei den Patienten des multizentrischen GIST-Registers mit 50,5% Zweitneoplasien. Dieser Unterschied könnte mit einer im Ulmer Kollektiv signifikant ($p<0,002$, t-Test) längeren Follow-up-Dauer in Zusammenhang stehen. Außerdem erfolgte immer und gezielt bei allen GIST-Patienten eine direkte Nachfrage bezüglich aufgetretener Zweitneoplasien. Dies wurde im multizentrischen GIST-Register, aufgrund der hohen Anzahl an Patienten, Kliniken und Behandelnden, noch nicht vollständig so durchgeführt. Dazu kommt, dass im mono-zentrischen, „eigenen" Patienten-Kollektiv der Zugang zu detaillierteren Daten direkter ist als im multi-zentrischen Kollektiv.

Der in der vorliegenden Arbeit hohe Anteil von an Zweitneoplasien betroffenen Patienten weicht von der in der Literatur beschriebenen Häufigkeit ab. Dies lässt sich am ehesten dadurch erklären, dass in der vorliegenden Arbeit Zweitneoplasien bei GIST Patienten insgesamt betrachtet wurden, d.h. benigne und maligne Zweitneoplasien gemeinsam betrachtet wurden. Die meisten Studien zum Thema Zweitneoplasien bei GIST-Patienten beschäftigen sich vornehmlich mit malignen Zweitneoplasien [1, 13, 39, 44]. In der vorliegenden Untersuchung liegt die Häufigkeit der malignen Zweitneoplasien für sich betrachtet ebenfalls über den bisher publizierten Zweitneoplasiehäufigkeiten bei GIST-Patienten.
Publikationen zu GIST mit benignen Zweitneoplasien beschäftigen sich bislang meist mit Fallbeschreibungen zu beispielsweise GIST und Neurofibromatose [26].

4.2.3 Lokalisation der GIST

Bezüglich GIST-Lokalisation bei Patienten mit Zweitneoplasie zeichnet sich in der Literatur eine Tendenz ab. So liegen die meisten Zweitneoplasie assoziierten GIST im Magen mit ca. 52-59%. Darauf folgen Dünndarm mit ca. 32% und kolorektale GIST mit ca. 8%. Andere GIST-Lokalisationen sind in bis zu 8% beschrieben [13, 39, 44], wobei Studien mit vergleichbarer Fallzahl selten zu finden sind. Diese Konstellation spiegelt sich in den Ergebnissen des gesamten GIST-Register wider. Es fanden sich 63,7% GIST des Magen, 29,8% GIST des Dünndarms, 4,6% kolorektale GIST und 2% GIST anderer Lokalisationen. Die Ulmer Verteilung für die primäre GIST-Lokalisation der Patienten mit

Zweitneoplasie deckt sich im Wesentlichen mit diesen Ergebnissen: 57,5% Magen-GIST, 40% Dünndarm-GIST, 1,2% kolorektale GIST und andere 1,2%. Die höhere Anteil der Dünndarm-GIST sowie die niedrigere Anzahl an kolorektalen GIST kann möglicherweise durch die geringere Fallzahl gegenüber den Referenzstudien und dem GIST-Register erklärt werden und könnte somit teilweise auch einer zentrumsbedingten Selektion zuzuschreiben sein. In einem Zentrums für Viszeralchirurgie werden häufiger große Tumoroperationen und multiviszeralchirurgische Eingriffe durchgeführt, so dass man eine erhöhte Sensibilität bei der routinierteren Inspektion der Abdominalorgane während einer Laparotomie annehmen kann.

Diese Verteilung der Lokalisation entspricht weitestgehend der GIST-Lokalisation der gesamten GIST-Patienten, auch jener ohne Zweitneoplasie. Somit lässt die Lokalisation der GIST keinen Rückschluss auf das Risiko des Auftretens einer Zweitneoplasie zu.

4.2.4 Risikoklassifikation

In beiden untersuchten Kollektiven zeigte sich in der Einteilung der Risikoklassifikationen eine ähnliche Verteilung. Die genaue Einteilung in die Risikogruppen sind in Kapitel 3.2.6 und 3.4.6 zusammengefasst. Auffallend ist hier, dass von Zweitneoplasien betroffene Patienten seltener (um 4-5%) an high-risk GIST erkrankten als Patienten ohne Zweitneoplasie. Dafür sind die very-low risk-GIST unter den von Zweitneoplasien betroffenen Patienten stärker vertreten (um 5-9%).

In der Literatur finden sich ähnliche Ergebnisse für die Risikoeinteilung für GIST-Patienten mit Zweitneoplasie. In einer Untersuchung von Sevinc et al mit einem Kollektiv von 32 GIST-Patienten mit Zweitkarzinom, waren über die Hälfte der untersuchten Patienten von very-low und low risk GIST betroffen [44].

Der auffallend höhere Anteil an very-low und low risk GIST bei Patienten mit Zweitneoplasie könnte damit in Zusammenhang stehen, dass die Gastrointestinalen Stromatumoren bei Patienten mit anderen in Therapie befindlichen Erkrankungen früher entdeckt werden. Ob diese GIST zu einem späteren Zeitpunkt symptomatisch oder prognosebestimmend geworden wären, bleibt im Spekulativen.

4.2.5 Maligne Neoplasien

Maligne Zweitneoplasien fanden sich unter den GIST-Patienten des gesamten GIST-Registers in 31,9%. Diese Werte liegen höher als bisherige Beschreibungen der Literatur mit einer Häufigkeit von 14-25% [10, 13, 28, 44]. Dies kann zum einen durch eine längere Follow-up-Dauer begründet sein zum anderen durch die höhere Fallzahl im Vergleich zu den Referenzstudien. Zudem wurde im Rahmen der vorliegenden Studie bei der Datenerhebung obligat die Frage nach Zweitneoplasie gestellt.

Im Ulmer Kollektiv belief sich der Anteil der malignen Zweitneoplasien sogar auf 42% und liegt somit signifikant höher als die Angaben für das gesamte GIST-Register (Berechnung mittels Chi-Quadrat-Test, $p = 0,005$) somit ergibt sich rechnerisch ein 1,7-fach erhöhtes Risiko eine Zweitneoplasie im Ulmer Kollektiv im Vergleich zum Restkollektiv (gesamt GIST-Register abzüglich des Ulmer Kollektivs) aufzuweisen. Diese Unterschiede sind durchaus bemerkenswert. Hier spielt sicherlich die zentrumsbedingte Selektion sowie die genauere Kenntnis des begutachteten Kollektivs eine Rolle. Zudem liegt im Ulmer Kollektiv eine signifikant längere Follow-up-Dauer vor als im Restkollektiv (gesamt GIST-Register abzüglich des Ulmer Kollektivs), (t-Test: $p=0,002$). Die Follow-up-Dauer des Ulmer Kollektivs ist 5,38 Jahre, die des Restkollektivs betrug 4,28 Jahre.

Wie in Kapiteln 3.2.2 in Abbildung 8 und 3.4.2 in Abbildung 18 veranschaulicht betreffen die häufigsten Zweitneoplasien in beiden Kollektiven zusammengefasst das Urogenitalsystem und das Kolorektum (Ulmer Kollektiv: 32,9% und 13,7% sowie im GIST-Register entsprechend: 25,9% und 21,5%). Diese Ergebnisse untermauern die bereits von Pandurengan et al sowie von Agaimy et al [1, 39] publizierten Daten. Die anderen bisherigen Publikationen zu GIST und Zweitmalignomen, die nur geringe Fallzahlen aufwiesen, spiegelten die Vielfalt anderer Malignomerkrankungen wider ohne eine Häufung von urogenitalen oder gastrointestinalen Malignomen erkennen zu lassen. Dies ist sehr wahrscheinlich auf die geringe Fallzahl von maximal 4-32 GIST-Patienten mit Zweitmalignom bei Kollektivgrößen von bis zu 200 GIST-Patienten zurückzuführen [10, 13, 28, 44, 53].

In der Vielfalt der mit GIST assoziierten Malignome haben sich im GIST-Register, neben weniger häufigen Tumoren, folgende fünf Malignomarten als häufigste herauskristallisiert: Kolon (n=46), Prostata (n=38), Magen (n=33:), Mamma (n=26) und Rektum (n=22).

Diese Tendenz zeigte sich zwar auch im Ulmer Kollektiv, allerdings war die Fallzahl zu gering, um eine so eindeutige Häufung von Entitäten erkennen zu lassen. Dies spricht für eine Stärke des GIST-Registers bezüglich Häufigkeiten von selten vorkommenden Entitäten. Die Bestimmung der Häufigkeit jeder einzelnen Tumorerkrankung bleibt epidemiologischen Studien vorbehalten. Für die Kombination von bestimmten, vor allem von seltenen, Tumorerkrankungen lässt sich epidemiologisch nur bedingt eine Aussage treffen. Das GIST-Register kann ein erster Ansatz sein um solche Kombinationen und deren Häufigkeiten zu ermitteln.

Mehrfachmalignome finden sich im Ulmer Kollektiv bzw. im GIST-Register insgesamt 12 bzw. 45 mal. Diese Tumor-Kombinationen wurden in Kapitel 3.2.3 und in Kapitel 3.4.3 zusammengefasst. Unter diesen Patienten mit Mehrfachmalignom war ein Patient mit einem vierfach-Malignom, drei Patienten mit einem dreifach-Malignom und 41 Patienten mit einem doppel-Malignom. In dieser Gruppe war das Erkrankungsalter mit durchschnittlich 70,7 Jahren eher hoch vergleichbar wie bei Sevinc et al und Pandugeran et al [39, 44]. Die Patienten mit GIST und Doppelmalignom scheinen also eher in höherem Lebensalter an GIST zu erkranken als die GIST-Patienten ohne Doppelmalignom.

Bei knapp 2/3 der GIST-Patienten mit Mehrfachmalignom wurde der GIST als Zufallsbefund auffällig. Die hohe Rate (66%) der inzidentellen GIST erklärt sich zum Teil durch die im Rahmen der Diagnostik und Therapie wegen malignen Erkrankungen entdeckten Tumoren.
Bemerkenswert ist zudem, dass GIST bei den Patienten mit Mehrfachmalignom in mehr als der Hälfte (n=27) zu den niedrigeren Risikogruppen very low- und low-risk gehören. Der geringe Anteil an intermediate- und high-risk GIST erklärt, dass in dieser Gruppe nur zwei Patienten GIST-bedingt verstorben sind. Betrachtet man aber das Overall-survival für diese 42 Patienten sind nach 5-Jahren nur noch 62,5% am Leben, nach 10 Jahren nur noch 25%. Zu bedenken bleibt, dass die Patienten mit Doppelmalignom mit einem mittleren Alter von 70,7 Jahren erkranken und ein gewisser Alterseffekt enthalten ist. Bei den Patienten ist die GIST-Erkrankung somit in den meisten Fällen nicht die Todesursache.

Insgesamt finden sich bei den GIST assoziierten Malignomen auch die sonst am häufigsten vorkommenden Malignome. GIST-Patienten sind somit ein Zweitmalignom-gefährdetes Kollektiv, welches nach Erstmanifestation besonderer Aufmerksamkeit bedarf.

Beispielsweise wäre ein komplettes Screening auf zumindest alle gängigen Tumorarten ebenso sinnvoll wie ein regelmäßigeres Follow-up nicht nur bezüglich GIST, sondern auch bezüglich Zweitneoplasien.

4.2.6 Benigne Neoplasien

Der Anteil der benignen Neoplasien unter den GIST-Patienten mit Zweitneoplasie lag im Ulmer Kollektiv bei 21% und im GIST-Register bei 25%, dies ist kein signifikanter Unterschied (p=0,223 für Chi-Quadrat-Test: Vergleich Ulmer Kollekiv und Restkollektiv). Bislang gibt es, zu unserer Kenntnis, hierzu keine Studien. Wobei sicherlich anzumerken ist, dass die klinische Relevanz der benignen Zweitneoplasien in Bezug auf Outcome bisher eher unterschätzt wurde. Dies spiegelt sich in den Überlebensraten der GIST-Patienten mit benigner Zweitneoplasie wider. Hier zeigt sich, dass die GIST-Patienten mit benigner Zweitneoplasie im Overall-Survival mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 96,6% (Ulmer Kollektiv) und 89,4% (GIST-Register) deutlich über der 5-Jahres-Überlebensrate der GIST-Patienten ohne Zweitneoplasie liegen: im Ulmer Kollektiv bzw. im GIST-Register 86,4% bzw. 80,3%. Einschränkend ist bezüglich der Ulmer Patienten die geringe Fallzahl von 29 Patienten zu nennen, welche die Beurteilbarkeit dieser Rate relativiert.

Dennoch stellt sich die klinische Frage, warum GIST-Patienten mit benigner Zweitneoplasie im Vergleich zu GIST-Patienten ohne Zweitneoplasie eine so deutlich bessere Überlebensrate aufweisen. Denkbar wäre die Erklärung, dass diese Patienten mit bekannten benignen (Zweit-) Neoplasien engmaschiger in ärztlichen Verlaufskontrollen erscheinen. Ob diese Patienten eventuell aufgrund ihrer benignen Zweitneoplasie frühzeitig bezüglich ihrer GIST-Erkrankung erfasst wurden kann anhand unserer Datenbank nicht beurteilt werden, da eine Festlegung bezüglich des Zeitpunkts des Auftretens der Zweitneoplasie in dieser Arbeit nicht dokumentiert wurde.

4.2.7 Einfluss der Zweitneoplasien auf das Überleben

Die Zweitneoplasien beeinflussen das Überleben der GIST-Patienten deutlich. Die 5-Jahres-ÜLW im Overall-Survival ist bei den Ulmer Patienten mit Zweitneoplasie um knapp 20% niedriger als bei Patienten ohne Zweitneoplasie (5-Jahres-ÜLW mit Zweitneoplasie: 67,7% vs. ohne Zweitneoplasie: 86,4%). Die 5-Jahres-ÜLW im Overall-Survival für die Malignom betroffenen Ulmer GIST-Patienten liegt sogar 27% unter der für die GIST Patienten ohne Zweitneoplasie (5-Jahres-ÜLW mit Zweitmalignom: 59,3% vs. ohne Zweitneoplasie: 86,4%). Im GIST-Register bestätigt sich in einer größeren Fallzahl dieser deutliche Unterschied (5-Jahres-ÜLW im Overall-Survival mit Zweitmalignom: 62,8% vs. ohne Zweitneoplasie: 80,3%). Damit erhält das Auftreten von Zweitneoplasien bei GIST-Patienten einen entscheidenden prognostischen Wert.

Für Patienten mit Mehrfachmalignom ergeben sich noch deutlichere Ergebnisse mit einem 5- und 10-Jahres-Overall-Survival von 62,4% und 25%. In dieser Subgruppe sind 45 Patienten beurteilt worden, hiervon sind lediglich zwei GIST-bedingt verstorben. Stellt man diese Überlebensraten den Ergebnissen von Pandugeran et al [39], der 24 Mehrfachmalignom Patienten beurteilt hat, gegenüber, so finden sich ähnliche 5- Jahres-Overall-Survivals von 49%. Allerdings bleibt bei dieser wahrscheinlich durch die Zweitmalignome bedingten Einschränkung der Lebenserwartung zu berücksichtigen, dass ein Overall-Survival berechnet wurde und nicht ein Malignom-spezifisches Überleben. Das höhere Erkankungsalter im GIST-Kollektiv haben wir bereits betont. Dies spiegelt sich im Überleben wider.

Die Bedeutung anderer Einflussfaktoren auf das Überleben bei diesen GIST-Kollektiven treten durch Betrachtung der nicht durch die Zweitneoplasien beeinflussten krankheitsspezifischen (GIST-) Überlebensraten in den Vordergrund. In beiden Gruppen ist die 5-Jahres-ÜLW im GIST-spezifischen-Survival der Patienten mit und ohne Zweitneoplasie annähernd gleich (Ulmer Kollektiv: 89,2%/GIST-Register: 92,3% vs. Ulmer Kollektiv: 87,8%/GIST-Register: 89,5%). Selbst bei Betrachtung der GIST-spezifischen Überlebensraten für Patienten mit maligner und für Patienten ohne Zweitneoplasie ergeben sich praktisch keine Unterschiede in beiden Kollektiven (maligne Zweitneoplasie: Ulmer Kollektiv 86,9% / GIST-Register 90,8%, ohne Zweitneoplasie Ulmer Kollektiv 87,8% / GIST-Register 89,5%). 10% der Patienten versterben also trotz Zweitneoplasie GIST-bedingt. Aufgrund dieser Ergebnisse kann davon ausgegangen

werden, dass bei Patienten mit Zweitmalignom die GIST-Erkrankung nur zum Teil prognostisch ausschlaggebend ist. Umso mehr gilt es die Sensibilität in der Behandlung von GIST-Patienten in Richtung potentieller Zweitneoplasien zu richten und diese bei Erstdiagnose des GIST sowie im Follow-up stets mit einzubeziehen, ggf. zu bestätigen oder auszuschließen.

Aufgrund der durch die in der vorliegenden Arbeit gewonnen Erkenntnisse kann ich mich der Schlussfolgerung von Pandugeran et. al 2010 [39] anschliessen, welcher in einer der größten bisher publizierten Studien das Vorliegen von Zweitneoplasien bei GIST-Patienten untersucht hat. Zweitneoplasien kommen bei GIST-Patienten in einer nicht zu vernachlässigenden Häufigkeit vor und beeinflussen die Prognose von GIST Patienten. Dies macht weitere Studien zum Thema Zweitneoplasien bei GIST-Patienten notwendig und impliziert, dass Zweitneoplasien sowohl bei Erstdiagnose eines GISTs als auch im Follow-up zunehmend berücksichtigt werden sollten.

5 Zusammenfassung

Gastrointestinale Stromatumoren (GIST) sind eine eigene Tumorentität mit einem vielfältigen, inhomogenen klinischen Erscheinungsbild für welche sich gemäß aktueller Literatur unter anderem Mitoserate und Tumorgröße als prognostisch aussagekräftige Faktoren etabliert haben.
Nicht selten wird die Diagnose GIST im Rahmen der Diagnostik und Therapie einer anderen, scheinbar unabhängigen Tumorerkrankung gestellt. Das gemeinsame Auftreten von gastrointestinalen Stromatumoren und Zweitneoplasien ist offensichtlich. Das Spektrum der bei GIST-Patienten auftretenden Zweitneoplasien sowie deren Häufigkeit und vor allem der Einfluss der Zweitneoplasien auf das Überleben von GIST-Patienten ist in der Literatur noch nicht abschließend geklärt.

Daher war es das Ziel dieser Arbeit, bestehende Ergebnisse der Literatur bezüglich der Häufigkeit des Auftretens von Zweitneoplasien und die Entität der Zweittumoren bei GIST-Patienten zu ergänzen. Insbesondere sollte der Einfluss der auftretenden Zweitneoplasien auf das Überleben der GIST-Patienten im Overall-Survival und im krankheitsspezifischen Survival untersucht werden.

In der vorliegenden Studie wurden 1021 Patienten mit gesicherter GIST-Diagnose zwischen 1992 und 2006 retrospektiv und zwischen 2006 bis 2012 prospektiv in einem multizentrischen GIST-Register erfasst. Die Daten stammen aus 20 onkologischen Kliniken in Süddeutschland.
In der Auswertung wurde zwischen zwei Kollektiven unterschieden. Dies ist zum einen das Ulmer GIST-Kollektiv mit 174 Patienten und zum anderen das multizentrische Ulmer GIST-Register mit 1021 Patienten.
Diese Unterscheidung war notwendig, um die Häufigkeit der Zweitneoplasien im genau bekannten Ulmer GIST-Kollektiv mit der Zweitneoplasiehäufigkeit im weniger detailliert bekannten, multizentrischen GIST-Kollektiv (GIST Register) zu vergleichen.

In der vorliegenden Auswertung zeigte sich bezüglich Geschlechterverteilung, Erkrankungsalter, Zellmorphologie, Risikogruppenverteilung, Immunhistochemie, Klinik, sowie Überleben das in der Literatur vorbeschriebene Bild eines GIST-Kollektivs.

Zweitneoplasien (benigne oder maligne) traten im Gesamtkollektiv bei über 50% der GIST-Patienten auf. Im gesamten GIST-Register litten knapp 32% Patienten an einer malignen Zweitneoplasie. Diese Werte liegen höher als bisherige Beschreibungen der Literatur mit einer Häufigkeit von 14-25%. Im Ulmer Kollektiv belief sich der Anteil der malignen Zweitneoplasien sogar auf 42% und liegt somit signifikant höher als die Angaben für das gesamte GIST-Register ($p = 0,005$), was unter anderem der expliziten Nachfrage in diesem Kollektiv bezüglich Zweitneoplasien, einer zentrumsbedingten Selektion und dem längeren Follow-up zugeschrieben werden kann.

Das Spektrum der malignen Zweitneoplasien unterteilte sich im gesamten GIST-Register in Folgende: urogenital 25,9% (n=82), kolorektal 21,5% (n=68), Mamma 8,2% (n=26), hämatologisch 7,3% (n=23), Pankreas/Leber/Gallenwege 6,3% (n=20), Lunge 2,5% (n=8) und andere 7,3% (n=23). Diese Ergebnisse bestätigen die in der aktuellen Literatur zu diesem Thema publizierten Daten.

Das 5-Jahres-Überleben (5-year-overall-survival) lag in der Gruppe mit maligner Zweitneoplasie bei 62,8%. Bei GIST-Patienten ohne Zweitneoplasie liegt diese bei 80,3%. Damit erhält das Auftreten von Zweitneoplasien bei GIST-Patienten einen entscheidenden prognostischen Wert.

Zusammenfassend können wir festhalten, dass in unserer Untersuchung die bisher höchste, publizierte Zweitmalignomrate unter GIST-Patienten nachgewiesen wurde und dass die Prognose der GIST-Patienten durch das Auftreten von Zweitneoplasien maßgeblich mit beeinflusst wird. Somit kann aus den vorliegenden Ergebnissen geschlossen werden, dass Zweitneoplasien sowohl bei Erstdiagnose eines GISTs als auch im Follow-up zunehmend berücksichtigt werden sollten.

6 Literaturverzeichnis

1 Agaimy A, Wunsch PH, Sobin LH, Lasota J, Miettinen M: Occurrence of other malignancies in patients with gastrointestinal stromal tumors. Semin Diagn Pathol 23: 120-129 (2006)

2 Appelman HD: Morphology of gastrointestinal stromal tumors: historical perspectives. J Surg Oncol 104: 874-881 (2011)

3 Blay JY, Bonvalot S, Casali P, Choi H, Debiec-Richter M, Tos APD, Emile JF, Gronchi A, Hogendoorn PCW, Joensuu H, Cesne AL, McClure J, Clure JM, Maurel J, Nupponen N, Ray-Coquard I, Reichardt P, Sciot R, Stroobants S, van Glabbeke M, van Oosterom A, Demetri GD, consensus meeting panelists GIST: Consensus meeting for the management of gastrointestinal stromal tumors. Report of the GIST Consensus Conference of 20-21 March 2004, under the auspices of ESMO. Ann Oncol 16: 566-578 (2005)

4 Blay JY, Le Cesne A: Gastrointestinal stromal tumors: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 18 Suppl 2: ii27-29 (2007)

5 Casali PG, Jost L, Reichardt P, Schlemmer M, Blay JY: Gastrointestinal stromal tumours: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 20 Suppl 4: 64-67 (2009)

6 DeMatteo RP, Gold JS, Saran L, Gonen M, Liau KH, Maki RG, Singer S, Besmer P, Brennan MF, Antonescu CR: Tumor mitotic rate, size, and location independently predict recurrence after resection of primary gastrointestinal stromal tumor (GIST). Cancer 112: 608-615 (2008)

7 DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, Mudan SS, Woodruff JM, Brennan MF: Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. Ann Surg 231: 51-58 (2000)

8 Demetri GD, von Mehren M, Antonescu CR, DeMatteo RP, Ganjoo KN, Maki RG, Pisters PW, Raut CP, Riedel RF, Schuetze S, Sundar HM, Trent JC,Wayne JD: NCCN Task Force report: update on the management of patients with gastrointestinal stromal tumors. J Natl Compr Canc Netw 8 Suppl 2: S1-41; quiz S42-44 (2010)

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

10 Ferreira SS, Werutsky G, Toneto MG, Alves JM, Pianta CD, Breunig RC, Brondani da Rocha A, Grivicich I, Garicochea B: Synchronous gastrointestinal stromal tumors (GIST) and other primary cancers: case series of a single institution experience. Int J Surg 8: 314-317 (2010)

11 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 33: 459-465 (2002)

12 Frankel TL, Chang AE, Wong SL: Surgical options for localized and advanced gastrointestinal stromal tumors. J Surg Oncol 104: 882-887 (2011)

13 Goncalves R, Linhares E, Albagli R, Valadao M, Vilhena B, Romano S, Ferreira CG: Occurrence of other tumors in patients with GIST. Surg Oncol 19: e140-143 (2010)

14 Grotz TE, Donohue JH: Surveillance strategies for gastrointestinal stromal tumors. J Surg Oncol 104: 921-927 (2011)

15 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 299: 708-710 (2003)

16 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 279: 577-580 (1998)

17 Ho MY, Blanke CD: Gastrointestinal stromal tumors: disease and treatment update. Gastroenterology 140: 1372-1376 e2 (2011)

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

19 Huang HY, Li CF, Huang WW, Hu TH, Lin CN, Uen YH, Hsiung CY, 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 141: 748-756 (2007)

20 Joensuu H: Gastrointestinal stromal tumor (GIST). Ann Oncol 17 Suppl 10: 280-286 (2006)

21 Joensuu H: Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor. Hum Pathol 39: 1411-1419 (2008)

22 Joensuu H, Fletcher C, Dimitrijevic S, Silberman S, Roberts P, Demetri G: Management of malignant gastrointestinal stromal tumours. Lancet Oncol 3: 655-664 (2002)

23 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 344: 1052-1056 (2001)

24 Joensuu H, Vehtari A, Riihimaki J, Nishida T, Steigen SE, Brabec P, Plank L, Nilsson B, Cirilli C, Braconi C, Bordoni A, Magnusson MK, Linke Z, Sufliarsky J, Federico M, Jonasson JG, Dei Tos AP, Rutkowski P: Risk of recurrence of gastrointestinal stromal tumour after surgery: an analysis of pooled population-based cohorts. Lancet Oncol 13: 265-274 (2012)

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

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

27 Lasota J, Miettinen M: Clinical significance of oncogenic KIT and PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumours. Histopathology 53: 245-266 (2008)

28 Liszka L, Zielinska-Pajak E, Pajak J, Golka D, Huszno J: Coexistence of gastrointestinal stromal tumors with other neoplasms. J Gastroenterol 42: 641-649 (2007)

29 Mazur MT CH: Gastric stromal tumors: Reappraisal of histogenesis. Am J Surg Pathol 507-519 (1983)

30 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 27: 625-641 (2003)

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

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

33 Miettinen M, Lasota J: Histopathology of gastrointestinal stromal tumor. J Surg Oncol 104: 865-873 (2011)

34 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 30: 477-489 (2006)

35 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 29: 52-68 (2005)

36 Miettinen M, Virolainen M, Maarit Sarlomo R: Gastrointestinal stromal tumors--value of CD34 antigen in their identification and separation from true leiomyomas and schwannomas. Am J Surg Pathol 19: 207-216 (1995)

37 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 33: 1401-1408 (2009)

38 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 7: 230 (2007)

39 Pandurengan RK, Dumont AG, Araujo DM, Ludwig JA, Ravi V, Patel S, Garber J, Benjamin RS, Strom SS, Trent JC: Survival of patients with multiple primary malignancies: a study of 783 patients with gastrointestinal stromal tumor. Ann Oncol 21: 2107-2111 (2010)

40 Pisters PW, Colombo C: Adjuvant imatinib therapy for gastrointestinal stromal tumors. J Surg Oncol 104: 896-900 (2011)

41 Rubin BP, Heinrich MC, Corless CL: Gastrointestinal stromal tumour. Lancet 369: 1731-1741 (2007)

42 Scarpa M, Bertin M, Ruffolo C, Polese L, D'Amico DF, Angriman I: A systematic review on the clinical diagnosis of gastrointestinal stromal tumors. J Surg Oncol 98: 384-392 (2008)

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

44 Sevinc A, Seker M, Bilici A, Ozdemir NY, Yildiz R, Ustaalioglu BO, Kalender ME, Dane F, Karaca H, Gemici C, Gumus M, Buyukberber S: Co-existence of gastrointestinal stromal tumors with other primary neoplasms. Hepatogastroenterology 58: 824-830 (2011)

45 Sobin LH, Compton CC: TNM seventh edition: what's new, what's changed: communication from the International Union Against Cancer and the American Joint Committee on Cancer. Cancer 116: 5336-5339 (2010)

46 Stamatakos M, Douzinas E, Stefanaki C, Safioleas P, Polyzou E, Levidou G, Safioleas M: Gastrointestinal stromal tumor. World J Surg Oncol 7: 61 (2009)

47 Steigen SE, Bjerkehagen B, Haugland HK, Nordrum IS, Loberg EM, Isaksen V, Eide TJ, Nielsen TO: Diagnostic and prognostic markers for gastrointestinal stromal tumors in Norway. Mod Pathol 21: 46-53 (2008)

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

49 Takahashi T, Nakajima K, Nishitani A, Souma Y, Hirota S, Sawa Y, Nishida T: An enhanced risk-group stratification system for more practical prognostication of clinically malignant gastrointestinal stromal tumors. Int J Clin Oncol 12: 369-374 (2007)

50 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 100: 162-168 (2005)

51 Wente MN, Buchler MW, Weitz J: Gastrointestinal stromal tumors (GIST). Surgical therapy. Chirurg 79: 638-643 (2008)

52 Woodall CE, 3rd, Brock GN, Fan J, Byam JA, Scoggins CR, McMasters KM, Martin RC, 2nd: An evaluation of 2537 gastrointestinal stromal tumors for a proposed clinical staging system. Arch Surg 144: 670-678 (2009)

53 Wronski M, Ziarkiewicz-Wroblewska B, Gornicka B, Cebulski W, Slodkowski M, Wasiutynski A, Krasnodebski IW: Synchronous occurrence of gastrointestinal stromal tumors and other primary gastrointestinal neoplasms. World J Gastroenterol 12: 5360-5362 (2006)

Anhang

Danksagung

Ich danke Frau Prof. Henne-Bruns und Herrn PD Dr. Klaus Kramer für die Überlassung des Themas und für die Möglichkeit, diese Arbeit an der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie der Universität Ulm durchführen zu können.
Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. Klaus Kramer für die hervorragende Unterstützung und Betreuung meiner Dissertations-Arbeit, die konstruktive Kritik und das Vorantreiben dieser Arbeit.
Ein herzlicher Dank geht an Dr. Michael Schmieder für die Unterstützung bei der Auswertung der Daten und während der Zusammenstellung der Ergebnisse.
Zu guter Letzt möchte ich mich ganz herzlich bei meinen Eltern bedanken, die mir das Studium der Medizin ermöglicht und mich stets in meinem Vorhaben unterstützt haben.

Lebenslauf

Persönliche Angaben

Name	Wolf
Vorname	Sebastian
Strasse	Rabenstr. 4
Wohnort	9008 St. Gallen, Schweiz
Geburtsdatum	06. Januar 1981
Geburtsort	Offenbach, Deutschland
Zivilstand	ledig

Akademische Ausbildung

11/ 2010	Basisexamen Chirurgie FMCH
seit 2010	Assistenzarzt Chirurgie am Kantonsspital St. Gallen, Schweiz
2009	Assistenzarzt Chirurgie am Kantonsspital Frauenfeld, Schweiz

11/ 2008 Staatsexamen Humanmedizin, Universität Ulm

08/ 2007 – 07/ 2008 Praktisches Jahr

- Chirurgie am Victoria Hospital Wynberg, Kapstadt, Südafrika
- Orthopädie am Universitätsspital Balgrist, Zürich
- Innere Medizin am Karl-Olga-Krankenhaus in Stuttgart, Lehrkrankenhaus der Universität Ulm

10/ 2004 - 07/ 2007	Studium der Humanmedizin an der Universität Ulm
08/ 2004	Ärztliche Vorprüfung (Physikum) an der Semmelweis Universität, Budapest
09/ 2002 - 08/ 2004	Studium der Humanmedizin an der Semmelweis Universität, Budapest
10/ 2001 - 03/ 2002	Studium der Mathematik, Universität Ulm

Wehrdienst

11/ 2000 - 08/ 2001 Internationale Fernspähschule Pfullendorf

Schulbildung

06/ 2000	Hochschulreifeprüfung
1991 - 2000	Kreisgymnasium Riedlingen, Baden-Württemberg
1987 - 1991	Grundschule in Dürmentingen, Baden-Württemberg

_____

Sebastian Wolf

Publikation

Schmieder M[1], Wolf S[1], 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. 10:1154-62 (2008)

Clinic of General, Visceral and Transplantation Surgery, University Hospital Ulm, Ulm, Germany. ([1] contributed equally to this work)

Poster

Charles Heidelberger Symposium on Cancer Research 2012
„Translational Cancer Research: From Bench to Bedside“

Poster 18: *Coexistence of Gastrointestinal Stromal Tumor with other Neoplasms – Analysis and Survival Rates of 836 Patients*

Wolf S, Schmieder M, Agaimy A, Schwab M, Thon KP, Rothenbacher D, Juchems M, Ulmer GIST-Registry Study-group, Knippschild U, Henne-Bruns D, Kramer K