

Aus der chirurgischen Klinik und Poliklinik der Ludwigs-Maximilians-Universität München

Direktor: **Professor Dr. med. Karl-Walter Jauch**

Gastrointestinale Stromatumore

**Eine chirurgische Übersicht über ein Patientengut von 45 Patienten
aus den Jahren 1991 bis 2003**

Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

An der medizinischen Fakultät der

Ludwigs-Maximilians-Universität zu München

Vorgelegt von

Anton Josef Friedmann

Aus

Deggendorf

Jahr

2007

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
Der Ludwigs-Maximilians-Universität München

Berichterstatter: **Frau Priv. Doz. Dr. med. Christiane Bruns**

Mitberichterstatter: **Herr Priv. Doz. Dr. med. A. Eigler**

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter:

Dekan: **Herr Professor Dr. med. D. Reinhardt**

Tag der mündlichen Prüfung: **22. November 2007**

Meiner ganzen Familie
besonders meinen Eltern

Noli turbare circulos meos

Archimedes, kurz vor seinem Tod 212 v. Chr.

Inhaltsverzeichnis

Thema	Seite
Kapitel I	7
1. Zeitliche Entwicklung.....	7
2. Epidemiologie.....	8
3. Biologie, Makromorphologie und Histologie.....	8
4. GIST und ihre spezifische Immunhistochemie	9
5. Therapiemöglichkeiten und Ausblick.....	11
 Kapitel II	 12
1. Patientengut und Patientenselektion	12
2. Software und Statistik.....	13
3. Erfassungsparameter.....	13
4. Tumoreinteilung	14
5. Einteilung der Mitoserate	14
6. ASA-Klassifikation.....	15
7. Tumormarker	15
 Kapitel III	 16
1. Ergebnisse der Stammdaten und Liegezeiten	16
1.1. Geschlechtsverteilung.....	16
1.2. Erkrankungsalter.....	16
1.3. Erkrankungsalter in Abhängigkeit des Geschlechtes	17
1.4. Liegezeiten.....	18
2. Ergebnisse der präoperativen Daten	19
2.1. Klinik	19
2.2. Laborergebnisse.....	20
2.3. Tumormarker	21
2.4. ASA-Klassifikation	23
2.5. Nebenerkrankungen.....	24
2.6. Präoperative Gastroskopie und Koloskopie	24
2.7. Präoperatives CT und MRT.....	24
2.8. Tumorlokalisation nach CT	25
2.9. Tumorlokalisation nach MRT	26
2.10. Infiltration von Nachbarstrukturen nach CT und MRT Diagnostik	26
2.11. Präoperative Szintigraphie.....	26
2.12. Präoperative FDG-PET	26
3. Ergebnisse der intraoperativen Daten.....	27
3.1. Anzahl der Operationen pro Jahr.....	27
3.2. Operationsverfahren	27
3.3. Operationsziel.....	28
3.4. Operationsdauer.....	28
3.5. Intraoperative Tumorresektion und -eröffnung	29
3.6. Tumorinfiltration und Lymphknotendisektion	29
3.7. Operationsassoziierte postoperative Komplikationen	30
3.8. Rezidivoperationen.....	30

4. Ergebnisse der Tumorpathologie	31
4.1. Tumorlokalisation	31
4.2. Tumordurchmesser	31
4.3. Resektionsgründlichkeit	32
5. Ergebnisse der Tumorhistologie.....	33
5.1. Mitoserate.....	33
5.2. Tumoraggressivität.....	34
5.3. Immunhistochemische Marker	34
6. Ergebnisse der reevaluierten Tumorarten	35
6.1. Primäre und sekundäre GIST	35
6.2. Sekundäre GIST und Nachfärbungen	36
7. Ergebnisse der perioperativen Chemo- und Strahlentherapie	37
7.1. Therapieschema.....	37
7.2. Therapieart	37
8. Ergebnisse der Nachsorge- und Überlebensdaten	38
8.1. Überleben und Todesursache	38
8.2. Kumulatives Überleben.....	39
8.3. Geschlechtsabhängiges Überleben	39
8.4. Überleben in Abhängigkeit des Resektionsstatus	40
8.5. Überleben in Abhängigkeit der Tumoraggressivität	41
Kapitel IV	43
1. Analyse der Stammdaten.....	43
1.1. Geschlechtsverteilung und Erkrankungsalter.....	43
1.2. Kumulatives und geschlechtsabhängiges Überleben	43
2. Betrachtung der präoperativen Ergebnisse.....	44
2.1. Symptomatik und Klinik	44
2.2. Laborergebnisse und Tumormarker	45
2.3. Allgemeinzustand und Nebenerkrankungen	45
2.4. Präoperative Diagnostik und Radiologie.....	46
2.5. Tumorlokalisation prä- und postoperativ	47
3. Diskussion der intraoperativen Ergebnisse	48
3.1. Operatives Verfahren	48
3.2. Residualstatus und abhängiges Überleben	49
3.3. Tumoreröffnung und Lymphknotendisektion.....	49
4. Betrachtung der Tumorpathologie	50
4.1. Tumoraggressivität und abhängiges Überleben	50
4.2. Beteiligte Tumorarten und deren Reklassifizierung.....	51
5. Vergleich von Therapie und Prognosefaktoren.....	51
5.1. Therapiemöglichkeiten vor Imatinib	51
5.2. Therapieempfehlung.....	52
5.3. Prognosefaktoren.....	52
Zusammenfassung	53
Literaturverzeichnis	54
Anhang	60

Kapitel I
Gastrointestinale Stromatumore
Eine Übersicht

Gastrointestinale Stromatumore, auch GIST genannt, sind in der onkologischen Szene in den letzten Jahren immer mehr in den Vordergrund getreten. Selbstverständlich gab es diese Tumorart schon immer, aber die Möglichkeiten der modernen Diagnostik, besonders der immunhistochemischen Verfahren, haben dazu geführt, sie seit einiger Zeit klar abgrenzen zu können.

Diese Arbeit soll ein Verständnis für diese Tumorentität bringen, ihre Eigenheiten aufzeigen und die typischen Eigenschaften darlegen. Zudem soll sie im Vergleich mit der gegenwärtigen Literatur Gemeinsamkeiten mit dem untersuchten Patientenkollektiv aufzeigen und Diskrepanzen sowie Unterschiede herausstellen.

1. Zeitliche Entwicklung

1941 beschrieben Golden und Stout erstmals „mesenchymale Tumore des Verdauungstraktes“ [26]. Durch das Aufkommen der Elektronenmikroskopie konnte diese sehr breite Tumorentität immer besser umschrieben und genauer differenziert werden. Nach der Einführung des Begriffs von „stromalen Tumoren“ durch Mazur und Clark 1983 [52] wurden die gastrointestinalen Stromatumore bis Mitte der 90er Jahre den glattmuskulären Tumoren zugerechnet. Entsprechend ihres Differenzierungsgrades sind sie als Leiomyome, Leiomyosarkome, Leiomyblastome, oder unter Ähnlichem klassifiziert worden [3]. Oft wurden sie auch unter „unklaren mesenchymalen Tumoren, nicht näher zu klassifizieren“ subsumiert.

1998 wurde an gastrointestinalen Stromatumoren die Expression von KIT (CD 117) Rezeptoren nachgewiesen. Aufgrund dieser Entwicklung konnten GIST daraufhin von anderen Weichteilgewebstumoren abgegrenzt werden und als eigene Entität definiert werden. Die Anfärbung von CD 117 führt deutlich spezifischer zur Diagnose eines GIST als frühere Verfahren [75].

In den darauf folgenden Jahren konnten durch verschiedenste Veröffentlichungen die Erkenntnisse zu Epidemiologie, Pathophysiologie und Klinik verbreitert werden. Neue

Aussagen zu Behandlungsmethoden und Therapiestrategien wurden getroffen. So bietet sich bis heute und für die Zukunft ein stetig wachsendes wissenschaftliches Fundament zum Verständnis und zur Therapie der GIST.

2. Epidemiologie

Weichteilgewebstumore des Verdauungstraktes sind insgesamt seltene Tumore. Unter ihnen gelten die gastrointestinalen Stromatumore als die häufigsten und machen etwa 1-3% aller gastrointestinalen Malignome aus. Die Inzidenz schwankt zwischen 0,3 bis 2 Fällen pro 100000 Einwohner und Jahr. In Deutschland kommt man somit auf ca. 500 bis 1500 Neuerkrankungen pro Jahr [37, 55]. Für die USA gilt eine Inzidenz von 2000 bis 5000 Neuerkrankungen pro Jahr, was einer Rate von etwa 0,6 bis 1,7 Fällen pro 100000 Einwohnern entspricht [56, 62]. Dennoch werden die epidemiologischen Daten und eine eventuell höher liegende Inzidenzrate weiterhin diskutiert, da das Verständnis und die diagnostische Methodik zu ihrer Erkennung immer akurater werden [25].

Des Weiteren wurde eine familiäre Häufung von gastrointestinalen Stromatumoren beschrieben [38], auch wenn sich daraus eine familiäre oder genetisch vererbare Komponente von GIST nicht ableiten lässt. Auch gibt es bis dato keine bekannten Risikofaktoren [71].

3. Biologie, Makromorphologie und Histologie

Der zelluläre Ursprung der GIST ist bisher nicht allumfassend geklärt. Allerdings gibt es deutliche Hinweise, dass die gastrointestinalen Stromatumore von den so genannten Cajal-Zellen abstammen oder deren mesenchymalen Stammzellen. Cajal-Zellen sind interstitielle Schrittmacherzellen des gastrointestinalen Traktes, die für die autonome Darmmotilität verantwortlich sind. Sie befinden sich in der Muskularis propria und bilden dort ein Geflecht zwischen den neuronalen Zellen und den glatten Muskelzellen [80]. Diese mesenchymalen Stammzellen zeigen sowohl eine neurogene als auch eine mesenchymale Differenzierung [42-44].

Makromorphologisch präsentieren sich GIST häufig als runde, scharf abgrenzbare sowie gut umschriebene und kapsellose Tumore. Allerdings können auch Pseudokapseln auftreten [11]. Mit zunehmender Größe wachsen sie häufig in das Darmlumen vor. Dabei bleibt die Schleimhaut größtenteils erhalten, bei verstrichener Fältelung. Es kann zu regressiven Veränderungen wie Ödembildung, Ulzerationen und Nekrosen kommen [34, 71].

Gastrointestinale Stromatumore zeigen unter dem Mikroskop eine spindelzellige (ca. 70%), epitheloide (ca. 20%) oder seltener eine gemischte Form (<10%). Die Anordnung kann dabei storiform (fischschwarmartig) oder faszikulär (in Bündeln) sein. Im Allgemeinen weisen sie weniger eosinophiles Zytoplasma auf als glatte Muskelzellen [11]. Die klassischen Malignitätskriterien im Sinne von Kernpolymorphologien, -atypien, sowie -hyperchromasien sind bei gastrointestinalen Stromatumoren im Gegensatz zu anderen Weichteiltumoren in der Regel immer zu finden [23].

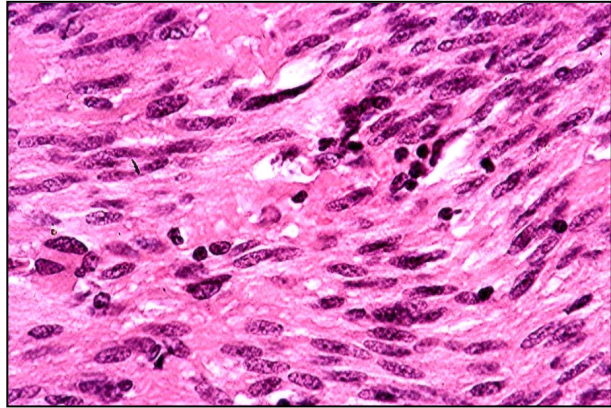


Abb. I.3.1. HE-Färbung eines GIST

4. GIST und ihre spezifische Immunhistochemie

Gastrointestinale Stromatumore weisen ein spezifisches Färbeverhalten im Rahmen immunhistochemischer Verfahren auf. So zeigen sie nahezu alle (ca. 95%) eine charakteristische, positive Färbung gegen KIT (CD117) [22, 24, 59, 75], die durch das c-kit Protoonkogen

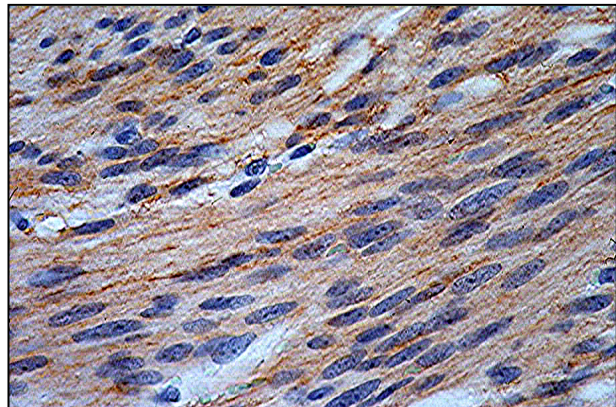


Abb. I.4.1. CD-117 positive Färbung eines GIST (Kontrastverstärkt)

kodiert wird. Hieraus wird eine Typ III Rezeptortyrosinkinase gebildet, die intrazelluläre, transmembranöse und extrazelluläre Bestandteile hat [76]. Das c-kit Protoonkogen wird in hämatopoetischen Stammzellen, in Mastzellen, in Keimzellen expremiert und ist bei der Differenzierung zu Cajal-Zellen von funktioneller Bedeutung [14, 50]. Dies würde auch die Verwandtschaft von GIST und Cajal-Zellen erklären. Tyrosinkinasen spielen eine Rolle bei der zellulären Wachstumsregulation [39]. Im Normalfall wird die Tyrosinkinase durch die Bindung mit dem entsprechenden homodimeren Liganden, dem Stammzellfaktor, aktiviert. Dabei werden zwei benachbarte Rezeptoren zusammengeschlossen und eine Signalkaskade induziert.

Dies geschieht durch Tyrosinphosphorylierung mit Hilfe der Tyrosinkinase. Daraufhin werden diverse Mechanismen für Proliferation, Apoptose und die Zelldifferenzierung induziert [13, 30].

Im Falle der GIST liegt eine Mutation eben dieser Tyrosinkinase vor. Nicht wie im physiologischen Fall bei Bindung des Stammzellfaktors wird eine Signaltransduktion ausgelöst, sondern es kommt zu einer ligandenunabhängigen Aktivierung. Zugrunde liegen dieser ligandenunabhängigen Aktivierung Mutationen im Exon 11 des Chromosoms 4, Band q12 [86] (etwa 57-71% aller GIST), oder Mutationen in den Exons 13 und 9 [49, 56]. Durch diese Mutationen wird eine dauerhafte Aktivierung der zellulären Proliferation hervorgerufen.

Des Weiteren reagieren gastrointestinale Stromatumore in 60 bis 70% (bis 80%) positiv auf die Anfärbung des CD 34 Antigen [51, 59, 60]. Das CD 34 Antigen, ein transmembrales Glycoprotein, findet sich bei hämatopoetischen Vorläuferzellen und bei Gefäßendothelzellen [68, 75].

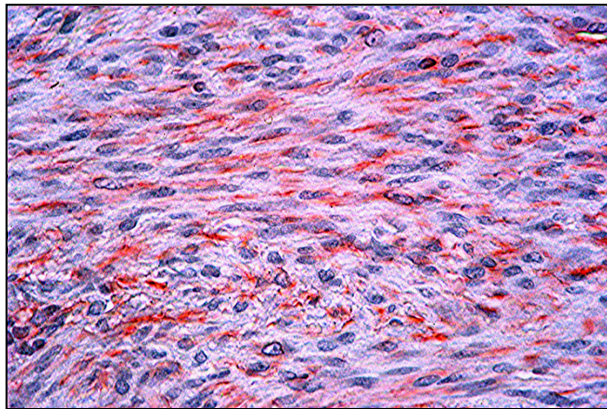


Abb. I.4.2. CD-34 positive Färbung eines GIST

Ein weiterer Marker, der besonders vor der Ära des CD 117 zur Differenzierung herangezogen wurde, ist das Aktin. Dieser myogene Marker, der vor allem von den glatten Muskelzellen des Gastrointestinaltraktes expremiert wird, ist auch in 20 bis 40 % aller GIST positiv [20].

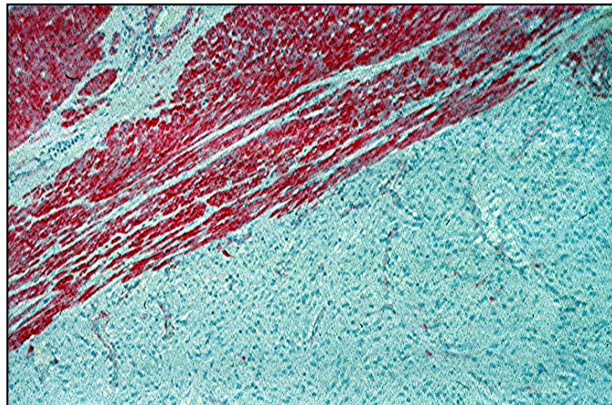


Abb. I.4.3. Aktin positive Färbung eines GIST

S-100, ein vierter Marker, wird besonders von neurogenen Zellen gebildet. GIST sind in der Regel negativ für S-100 (positiv in 5 bis 10 %) und können somit von neurogen differenzierten Tumoren abgegrenzt werden [20, 23].

5. Therapiemöglichkeiten und Ausblick

Bis in die letzten Jahre hinein gab es im Prinzip drei Therapieoptionen. Wie bei vielen malignen Erkrankungen boten sich auch hier die Möglichkeiten der chirurgischen Resektion, der Chemotherapie und der Strahlentherapie an [4]. Diese therapeutischen Möglichkeiten kamen auch dem hier vorgestellten Patientengut in verschiedenster Kombination zugute, wie weiter unten beschrieben wird.

In den letzten Jahren allerdings entwickelte sich eine weitere, völlig neue Therapiemöglichkeit. Durch die Einführung des Medikaments „Imatinib (STI571)“ war man in der Lage, gastrointestinale Stromatumore erstmalig durch einen molekular-biologischen Therapieansatz selektiv zu behandeln. Imatinib wurde ursprünglich als Inhibitor für PDGFR sowie des bcr-abl-Fusionsgen bei chronisch myeloischer Leukämie (CML) entwickelt. Bcr-abl entsteht durch eine reziproke Translokation der Chromosomen 9 und 22 (Philadelphia-Chromosom) [7] und aktiviert Tyrosinkinasen dauerhaft. Durch dessen Inhibition konnten Patienten mit CML effektiv therapiert werden [19].

2001 konnte eine Wirkung von Imatinib durch Tuveson und Willis [82] auch bei GIST gezeigt werden, die durch eine erfolgreiche Therapie bestätigt werden konnte [40]. Es schloss sich 2002 eine Multicenterstudie an, in der diese Ergebnisse bestätigt wurden [17]. Imatinib ist nicht nur ein Inhibitor von c-abl, bcr-abl und PDGFR, sondern es hemmt auch die Tyrosinkinasenaktivität des c-kit Protooncogens [32]. In diversen, teilweise immer noch laufenden Studien wurden Ansprechraten bis zu 85% bei bereits fortgeschrittenen GIST beschrieben [17, 40, 72].

Des Weiteren wurde untersucht, wie lange eine Therapie mit Imatinib durchgeführt werden muss und bei welcher Dosierung die besten Ergebnisse erzielt werden. Es gibt dabei Ansätze mit 400 mg oder 800 mg pro Tag über mehr als ein Jahr [88]. Außerdem muss analysiert werden, wie lange eine Kontrolle des Tumorwachstums erreicht werden kann [6]. Die weitere Entwicklung bleibt abzuwarten. So wird das nicht Ansprechen auf Imatinib wegen der Entwicklung möglicher Resistenzmechanismen weiterhin abgeklärt und es kristallisieren sich bereits 2nd-line Therapien (Everolimus, Sunitinib) heraus [29, 84]. Auch seltene und andere Mutationsmechanismen rücken näher ins Blickfeld.

<p style="text-align: center;"><u>Kapitel II</u> <u>Material und Methodik</u></p>

1. Patientengut und Patientenselektion

Grundlage der retrospektiven Analyse war eine 275 Patienten umfassende Datei. Von 1991 an wurden im Klinikum Großhadern chirurgische Arztbriefe digital gespeichert und archiviert. So wurde im November 2003 eine Suchanalyse dieser Arztbriefe auf gastrointestinale Stromatumoren (GIST) und Weichteiltumore sowie Weichteilveränderungen im weiteren Sinne durchgeführt. Diese derart generierte Datei umfasste daraufhin eine Vielzahl von Tumoren und tumorösen Veränderungen sowie redundante und sich wiederholende Patientennamen und musste zunächst vorselektiert werden. In einem ersten Selektionsschritt wurden Mehrfachnennungen von Patienten herausgefiltert. In einem zweiten Schritt galt es anschließend „versteckte“ Tumore anderer Entitäten von möglichen gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) zu trennen und herauszufinden. Hierzu mussten die digital archivierten Arztbriefe durchgesehen werden. Alle chirurgischen Patienten mit der bei der Aufnahme erhobenen Verdachtsdiagnose „Verdacht auf unklaren Weichteilgewebstumor“ wurden bei der Zusammenstellung der Datei mit erfasst. Bei der nun folgenden Durchsicht der pathologischen Befunde stellte sich ein Großteil als definitiv „nicht mögliche GIST“ heraus. Darunter waren beispielsweise Adeno- oder Plattenepithelcarcinome, Melanome, Tumore neurozellulären Ursprungs, Metastasen und dergleichen mehr¹.

Daran anschließend wurden in einem dritten Schritt die Patienten ausgeschlossen, bei denen sowohl die digitale Akte, also Arztbrief und OP-Bericht, als auch die klassische Akte im Archiv nicht auffindbar waren.

Daraufhin blieben 190 Patienten, von denen 30 bereits als definitive GIST in die Erhebung aufgenommen werden konnten. Es blieben damit 160 Patienten, die möglicherweise an einem gastrointestinalen Stromatumor erkrankt waren. Diese mussten nun einer eingehenden pathologischen Überprüfung unterzogen werden.

Es wurden hierzu alle HE-Färbungen sowie, falls bereits vorhanden, CD 117 und CD 34 der Tumore herausgesucht und in Zusammenarbeit mit dem pathologischen Institut

¹ Die Durchsicht der Präparate wurde zusammen mit Herrn Professor Dr. med. Joachim Diebold und Frau Dr. med. Susanne Arbogast vom Pathologischen Institut der LMU München durchgeführt.

eingehend mikroskopisch untersucht². Hier konnte eine große Zahl anhand der mikroskopischen Untersuchung ausgeschlossen werden, da es bei dem jeweils vorliegenden histologischen Bild laut Pathologie keinen Sinn macht, diese mit CD 117 und CD 34 nachzufärben, und die Chance sehr gering war, darunter einen gastrointestinalen Stromatumor zu entdecken. Diesem fachspezifischen Urteil folgend und einige nicht mehr auffindbare Präparate hinzunehmend, blieben 58 Patienten mit entsprechenden Tumorparaffinschnitten, die daraufhin mit CD 117 und CD 34 Antikörpern nachgefärbt wurden. Aus diesen wurden 15 weitere GIST identifiziert, so daß insgesamt 45 Patienten ausgewertet werden konnten.

2. Software und Statistik

Die Daten wurden mit dem Programm „File-Maker“ erfasst und aufgenommen. Auswertungen erfolgten mit „Excel“ und dem Statistikprogramm „SPSS“. Überlebensanalysen sind mittels des „Log-Rank-Tests“ durchgeführt worden. Das Signifikanzniveau wurde bei $p < 0,05$ festgesetzt.

3. Erfassungsparameter

Zur strukturierten Erfassung der notwendigen Parameter wurden folgende Kategorien erstellt:

1. Stammdaten
2. Präoperative Daten
3. Intraoperative Daten
4. Liegezeiten
5. Tumordaten
6. Tumorhistologie
7. Postoperative Therapie
8. Nachsorgedaten

Die genau Einteilung sowie die Auflistung und Gruppierung aller Parameter und Untergruppen finden sich im Anhang.

²Die Durchsicht der Präparate wurde zusammen mit Herrn Professor Dr. med. Joachim Diebold und Frau Dr. med. Susanne Arbogast vom Pathologischen Institut der LMU München durchgeführt.

4. Tumoreinteilung

Das Risiko der gastrointestinalen Stromatumore zur Entwicklung von aggressivem Verhalten wurde nach der in den Jahren 2004 und 2005 in der Literatur üblichen und gebräuchlichen Bewertung eingeteilt (nach Fletcher et al. 2002). Daraus ergibt sich folgende Zuordnung:

Risikoverhalten	Tumorgröße (Durchmesser in cm)	Mitosezahl (pro 50 HPF)
Sehr niedrig	< 2 cm	< 5
Niedrig	2-5 cm	< 5
Intermediär	< 5 cm	6-10
	5-10 cm	< 5
Hoch	5-10 cm	> 5
	> 10 cm	Unabhängig
	Unabhängig	> 10

Tab. II.4.1. Abschätzung des Risikos zu aggressivem Verhalten bei GIST (nach Fletcher et al. 2002)

5. Einteilung der Mitoserate

Üblicherweise wird die Mitoserate bei GIST auf 50 HPF (High-Power-Fields) bei 400-facher Vergrößerung ausgezählt. Da dies nicht immer der Fall war und die Mitoserate häufig nur auf 10 HPF bestimmt worden ist, wurde folgende Zuordnung vorgenommen³:

Mitoserate pro 10 HPF	Mitoserate pro 50 HPF
1/10 HPF	5/50 HPF
2-5/10 HPF	6-10/50 HPF
> 5/10 HPF	> 10/50 HPF

Tab. II.5.1. Zuordnung der Mitoserate

³ Diese Zuordnung wurde in Zusammenarbeit mit Herrn Professor Dr. med. Joachim Diebold vom Pathologischen Institut der LMU München erstellt.

6. ASA–Klassifikation

Zur Bestimmung der Operabilität und des Allgemeinzustandes des Patientengutes wurde die von der Anästhesie präoperativ erfasste ASA–Klassifikation in die Studie aufgenommen. In Tabelle II.6.1. ist die entsprechende Einteilung wiedergegeben:

ASA-Klassifikation	Merkmale	Beispiele	Letalität (bis 7. Tag postop.)
ASA 1	Gesunder Patient		0,06%
ASA 2	Patient mit leichten Systemerkrankungen ohne Leistungseinschränkungen	-essentielle Hypertonie -leichter Diabetes mellitus -Adipositas -chron. Bronchitis -extremes Alter -mäßige Anämie	0,47%
ASA 3	Patient mit schweren Systemerkrankungen und Leistungsreduktion	-D.m. mit Gefäßerkrankung -Angina pectoris -älterer Herzinfarkt -COPD mit Leistungsminde- -rung -schlecht eingestellter Hyper- -tonus	4,39%
ASA 4	Patient mit schwersten Systemerkrankungen, die eine ständige Lebensbedrohung darstellen	-manifeste Herzinsuffizienz -fortgeschr. Lungen-, Nieren-, -oder Leberschädigung -instabile Angina pectoris	23,48%
ASA 5	Moribunder Patient, Tod mit oder ohne OP in den nächsten 24h zu erwarten	-rupturiertes Aortenaneurysma -SHT -Lungenarterienembolie	50,77%

Tab. II.6.1. ASA – Klassifikation (aus „Duale Reihe Anästhesie 2002“)

7. Tumormarker

Im Rahmen der präoperativen Diagnostik wurden vier Tumormarker erhoben:

- **CEA:** Carzinoembryonales Antigen; Vorkommen bei einer Vielzahl von Tumoren des GI-Traktes, besonders bei kolorektalen Karzinomen, Pankreaskarzinomen, Magenkarzinomen
- **NSE:** Neuronspezifische Enolase; Vorkommen bei kleinzelligen Bronchialkarzinomen und Tumoren neurogenen Ursprungs (z.B. Neuroblastom)
- **CA 19-9:** Vorkommen bei diversen Tumoren des GI-Traktes, besonders bei Pankreas-tumoren, Magen- und Dickdarntumoren
- **CA 72-4:** Vorkommen bei Tumoren des GI-Traktes, besonders bei Magenkarzinomen

Kapitel III
Ergebnisse

1. Ergebnisse der Stammdaten und Liegezeiten

1.1. Geschlechtsverteilung

Die Gesamtzahl der an einem gastrointestinalen Stromatumor erkrankten Patienten betrug 45. Darunter waren 24 weiblich und 21 männlich. Dies entsprach, wie in Tabelle III.1.1.1. dargestellt, einem prozentualen Anteil von 53% weiblichen und 47% männlichen Patienten.

Graphisch stellte sich die Verteilung wie folgt dar:

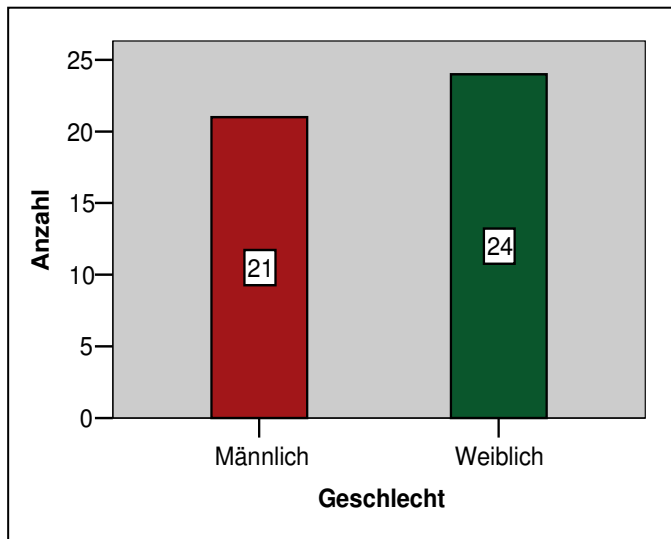


Abb. III.1.1.1. Geschlechtsverteilung

Geschlecht	Anzahl	Prozent
Männlich	21	46,7
Weiblich	24	53,3
Gesamt	45	100,0

Tab III.1.1.1. Geschlechtsverteilung

1.2. Erkrankungsalter

Wie in Tabelle III.1.2.1. dargestellt, lag das mittlere Erkrankungsalter der 45 Patienten geschlechtsunabhängig bei 60,4 Jahren, bei einer Standardabweichung von 11,64 Jahren. Der Median fand sich bei 61 Jahren, der jüngste Patient war 33 Jahre und das älteste Er-

Statistik	Jahre
Mittelwert	60,42
Median	61,00
Standardabweichung	11,643
Minimum	33
Maximum	83

Tab. III.1.2.1 Erkrankungsalter

krankungsalter lag bei 83 Jahren.

Teilte man das Erkrankungs-
alter in Intervalle zu zehn Jahren, so
zeigte sich, dass zwei Patienten
zwischen 30 und 39 Jahren alt waren,
fünf zwischen 40 und 49, 14 zwischen
50 und 59, 13 zwischen 60 und 69
Jahren, neun zwischen 70 und 79 und
zwei zwischen 80 und 89. Dargestellt
ist dies in Abbildung III.1.2.1.

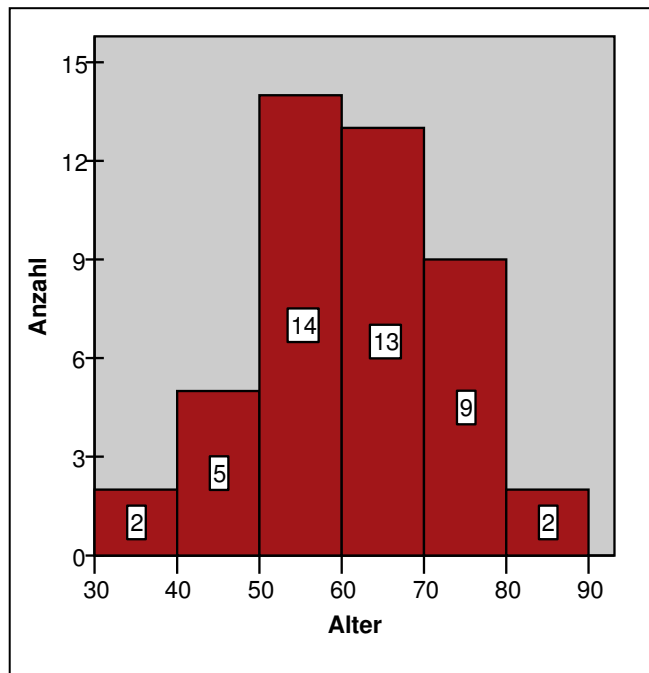


Abb. III.1.2.1. Erkrankungshäufigkeit

1.3. Erkrankungsalter in Abhängigkeit des Geschlechtes

Stellte man nun das Erkrankungsalter in Abhängigkeit des Geschlechts dar, so zeig-

ten sich die in Tabelle
III.1.3.1 dargestellten
Unterschiede. Das
mittlere Erkrankungsalter lag bei Männern
mit 57 Jahren um 6,4
Jahre niedriger, als
das von Frauen mit im
Mittel von 63,4 Jah-
ren. Mithilfe des T-
Tests für unverbundene
Stichproben wurden
beide Mittelwerte ver-
glichen. Dabei stellte

Statistik		Männlich	Weiblich
Mittelwert		57,0	63,4
95% Konfidenzinter- vall des Mittelwerts	Untergrenze	51,1	59,3
	Obergrenze	62,9	67,5
Median		57,0	63,0
Varianz		166,10	94,86
Standardabweichung		12,9	9,7
Minimum		33	42
Maximum		80	83

Tab. III.1.3.1. Geschlechtsspezifische Unterschiede bei Erkrankungsalter

Geschlecht	Anzahl	Mittleres Alter	Signifikanz
Männlich	21	57,0 Jahre	p=0,07 (nicht signifikant)
Weiblich	24	63,4 Jahre	

Tab. III.1.3.2. T-Testvergleich des mittleren Alters

sich mit $p=0,07$ kein signifikanter Unterschied des Erkrankungsalters heraus, da $p>0,05$ war (siehe Tabelle III.1.3.2.).

Der Median des Erkrankungsalters unterschied sich bei Frauen und Männern ebenfalls um 6 Jahre. Bei Frauen betrug er 63 Jahre, Männer waren mit 57 Jahren jünger bei Erkrankung. Verdeutlicht werden diese statistischen Daten in der Boxplottabbildung III.1.3.1.

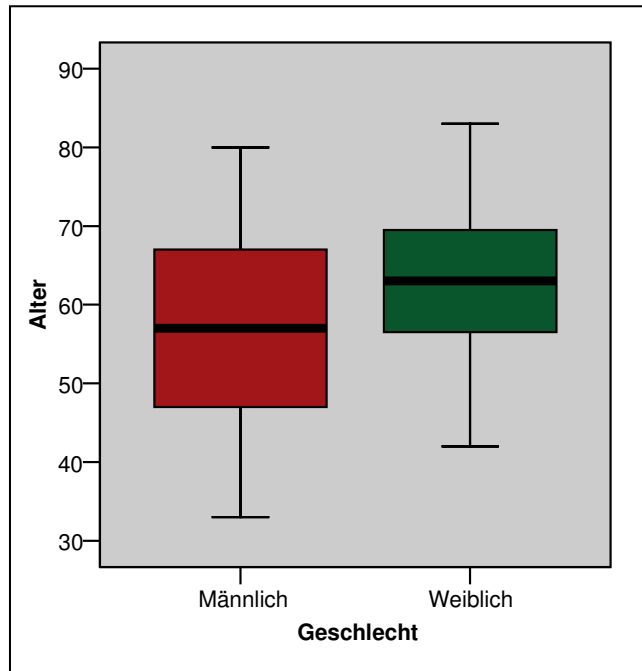


Abb. III.1.3.1. Altersabhängige Geschlechtsverteilung

1.4. Liegezeiten

Es wurden die gesamte Liegezeit, die präoperative Stationsliegezeit, die postoperative Intensivliegezeit und die postoperative Liegezeit auf der Allgemeinstation erfasst. Tabelle III.1.4.1. bietet eine Übersicht über die Liegezeiten.

Statistik		Gesamte Liegezeit	Präoperative Liegezeit	Postoperative Intensivliegezeit	Postoperative Stationsliegezeit
Mittelwert		19,4	4,2	1,5	13,7
Median		16,0	3,0	0	12,0
Modus		14	1	0	13
Standardabweichung		15,7	4,9	7,4	14,9
Minimum		0	0	0	0
Maximum		100	22	48	99
Perzentile	25	13	1	0	8
	50	16	3	0	12
	75	21	6	0	14

Tab. III.1.4.1. Statistik der Liegezeiten (in Tagen)

Die gesamte Liegezeit betrug im Mittel 19,4 Tage mit einer Standardabweichung von 15,68 Tagen, einem Median von 16 Tagen und einem Modus von 14 Tagen. Die kürzeste Liegezeit lag bei null Tagen (notfallmäßige Einlieferung mit Tod auf dem Tisch) und die Längste bei 100 Tagen.

Der Mittelwert der präoperativen Liegezeit betrug 4,2 Tage bei einer Standardabweichung von 4,9 Tagen. Der Median lag bei drei Tagen und der Modus bei einem Tag, das Minimum der präoperativen Liegezeit bei null Tagen und das Maximum bei 22 Tagen.

Postoperativ waren die Patienten im Schnitt 1,5 Tage intensivpflichtig, bei einer Standardabweichung von 7,4 Tagen. Der Median der Intensivliegezeit betrug null Tage ebenso der Modus und die mindeste Intensivliegezeit.

Auf der Allgemeinstation lagen die Patienten postoperativ im Mittel 13,7 Tage. Die Standardabweichung betrug hier 14,9 Tage. Median und Modus lagen bei 12 Tagen bzw. 13 Tagen. Die minimalste Stationsliegezeit betrug wieder null Tage, das Maximum 99 Tage.

2. Ergebnisse der präoperativen Daten

2.1. Klinik

Insgesamt wurden sieben klinische Aspekte erhoben, die als Ursache für die spätere Diagnose eines gastrointestinalen Stromatumores in Frage kamen. Dazu wurde aus den Akten recherchiert, ob die Erkrankung des Patienten ein Zufallsbefund war, gastrointestinale Schmerzen oder Druckgefühle anamnestisch eruiert werden konnten, es zu gastrointestinalen Blutungen kam oder subjektiv Verdauungsprobleme auftraten. Weiter wurde erhoben, ob ein Sub- oder Ileus bestand, ein deutlicher Gewichtsverlust aufgetreten war oder B-Symptome in Form von Fieber und Nachtschweiß vorlagen.

- Die Entdeckung eines gastrointestinalen Stromatumores war in sechs von 45 Fällen (13,3%) ein Zufallsbefund.
- Bei 17 Patienten (37,8%) war der ursächliche Grund der Diagnose Schmerzen oder ein unspezifisches Druckgefühl.
- Zu gastrointestinalen Blutungen kam es bei sechs Patienten (13,3%).
- Verdauungsprobleme wurden in neun Fällen (20%) angegeben.

- Ein Subileus oder ein Totalileus waren bei 17 Patienten (37,8%) der Grund der Vorstellung bei einem Arzt oder in einer Klinik, durch den dann ein GIST diagnostiziert wurde.
 - Lediglich ein Patient (2,2%) gab einen deutlichen Gewichtsverlust in der letzten Zeit an.
 - Zu einer B-Symptomatik mit Fieber und Nachtschweiß kam es in zwei Fällen (4,4%).
- Diese Ergebnisse sind in Tabelle III.2.1.1. noch einmal übersichtlich zusammengefasst, wobei in 12 Fällen (26,6%) mehr als eines der hier erhobenen Symptome angegeben wurde.

	Ja		Nein		Unbekannt	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
Zufallsbefund	6	13,3	29	64,4	10	22,2
Schmerzen/Druckgefühl	17	37,8	11	24,4	17	37,8
GI-Blutung	6	13,3	22	48,9	17	37,8
Verdauungsprobleme	9	20	19	42,2	17	37,8
(Sub)Ileus	17	37,8	28	62,2	17	37,8
Gewichtsverlust	1	2,2	27	60,0	17	37,8
B-Symptomatik	2	4,4	26	57,8	17	37,8

Tab. III.2.1.1 Symptomatik

2.2. Laborergebnisse

An Laborparametern wurden der Hämoglobinwert (Hb) in g/dl und die Leukozytenzahl in G/l (10^9 Leukozyten pro Liter Blut) analysiert. Jeweils das letzte präoperativ gewonnene Labor ist erfasst worden.

Als Normwerte wurde ein Hb bei Frauen von 12 g/dl bis 16 g/dl und bei Männern von 13,5 g/dl bis 17 g/dl angenommen. Bei den Leukozyten ist der Normbereich von 4,0 G/l bis 11,0 G/l reichend definiert worden.

Statistik	Hb	Leukos
Gültig	44	44
Fehlend	1	1
Mittelwert	12,6	7,3
Median	13,0	6,5
Modus	10,2 ^(a)	5,8 ^(a)
Standardabweichung	2,09	3,19
Minimum	9,2	2,5
Maximum	16,3	16,5
Perzentile	25	10,3
	50	13,0
	75	14,2

^(a) Mehrere Modi vorhanden. Der kleinste Wert wird angezeigt

Tab. III.2.2.1. Statistik der Laborwerte

In Tabelle III.2.2.1. zeigt sich, dass sich der Mittelwert des Hämoglobins bei 7,3 g/dl befand, bei einer Standardabweichung von $\pm 2,09$ g/dl. Der Median lag bei 13,0 g/dl, der kleinste Modus bei 10,2 g/dl. Als kleinster Hb-Wert wurden 9,2 g/dl ermittelt und das Maximum lag bei 16,3 g/dl.

Mit 7,3 G/l wurde der Mittelwert der Leukozyten ermittelt. Die Standardabweichung betrug $\pm 3,19$ G/l, der Median lag bei 6,5 G/l, der kleinste Modus bei 5,8 G/l. Das Minimum wurde bei 2,5 G/l gefunden und das Maximum bei 16,5 G/l.

Die Abbildungen III.2.2.1. und III.2.2.2. geben hierzu eine Übersicht der Verteilung:

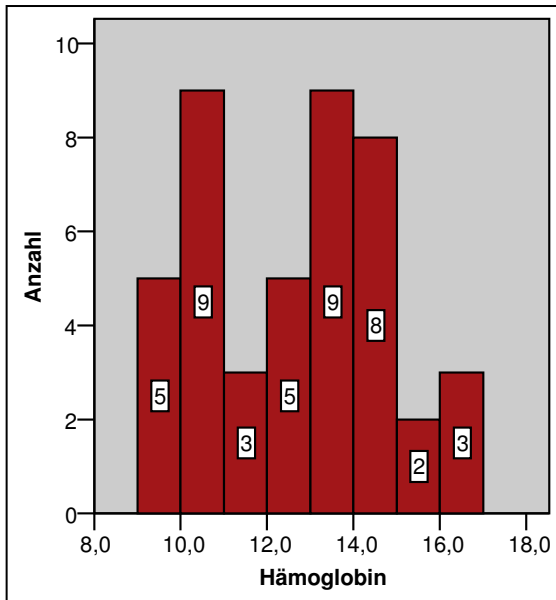


Abb. III.2.2.1. Hämoglobin

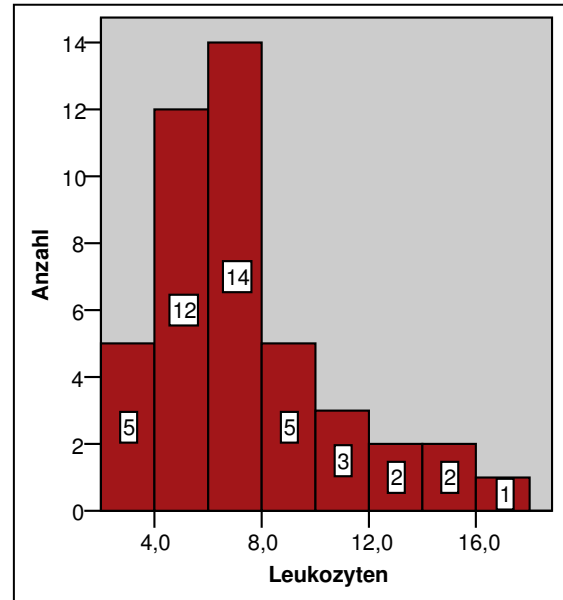


Abb. III.2.2.2 Leukozyten

2.3. Tumormarker

An dem Patientengut wurden vier Tumormarker untersucht:

- Das karzinoembryonale Antigen (CEA) in ng/ml mit einem Normalwert von <3,0 ng/ml.
- Das CA 19/9 in U/ml mit einem Normalwert von 37,0 U/ml.
- Die neuronenspezifische Enolase mit einem Normalwert von <12,5 ng/ml.
- Sowie das CA 72/4 in U/ml mit einem Normalwert von <4,0 U/ml.

Eine Übersicht über die statistischen Ergebnisse der Tumormarkerauswertung bietet Tabelle III.2.3.1.

Statistik	CEA (ng/ml)	CA 19/9 (U/ml)	NSE (ng/ml)	CA 72/4 (U/ml)
Gültig	29	24	10	15
Fehlend	16	21	35	30
Mittelwert	1,9	8,4	9,6	1,9
Median	1,0	3,15	10,75	1,5
Modus	1,0	2,6	0,4 ^(a)	1,4 ^(a)
Standardabweichung	2,4	9,9	7,2	1,5
Minimum	1,0	2,6	0,4	0,2
Maximum	12,8	41,8	20,1	5,6
Perzentile	25	1,0	2,6	1,0
	50	1,0	3,2	1,5
	75	1,8	12,7	3,0

^(a) Mehrere Modi vorhanden. Der kleinste Wert wird angezeigt.

Tab. III.2.3.1. Ergebnisse der Tumormarker

Beim CEA konnten 29 von 45 Werten (64,4%) ermittelt werden. So lag der Mittelwert des CEA bei 1,99 ng/ml, bei einer Standardabweichung von $\pm 2,41$ ng/ml. Der Median betrug 1,0 ng/ml, der Modus ebenfalls 1,0 ng/ml. Das Minimum lag ebenso bei 1,0 ng/ml und das Maximum bei 12,8 ng/ml.

Der Mittelwert des Tumormarkers CA 19/9 betrug 8,4 U/ml, bei einer Standardabweichung von $\pm 9,9$ U/ml. Der Median wurde bei 3,2 U/ml gefunden und der Modus bei 2,6 U/ml. Der kleinste Wert war 2,6 U/ml und der Größte 41,8 U/ml. Das CA 19/9 konnte bei 24 von 45 Patienten (53,3%) recherchiert werden.

Mit lediglich 10 von 45 ermittelten Werten (22,2%) wurde für das NSE ein Mittelwert von 9,6 ng/ml errechnet. Die Standardabweichung wurde mit $\pm 7,18$ ng/ml ermittelt. Der Median wurde bei 9,6 ng/ml gefunden und der kleinste Modus bei 0,4 ng/ml. Ebenfalls bei 0,4 ng/ml lag das Minimum. Der maximale Wert der NSE betrug 20,1 ng/ml.

Für die statistischen Daten des CA 72/4 konnten 15 von 45 Werten (33,3%) verrechnet werden. Dabei zeigten sich ein Mittelwert von 1,9 U/ml und eine Standardabweichung von $\pm 1,5$ U/ml. Mit Werten von 1,5 U/ml und 1,4 U/ml konnten der Median bzw. der kleinste Modus ermittelt werden. Es zeigten sich das Minimum bei 0,2 U/ml und das Maximum bei 5,6 U/ml.

2.4. ASA-Klassifikation

Zur Einschätzung des Allgemeinzustandes sowie der Operabilität wurden die Patienten nach der ASA-Klassifikation (siehe Kapitel II, Tabelle II.6.1.) eingeteilt. Dabei fielen drei von 45 Patienten (6,7 %) in die ASA Kategorie eins und galten damit als vollkommen gesund, wie Tabelle III.2.4.1 wiedergibt.

25 von 45 Patienten (55,6%) wurden der Kategorie zwei zugeteilt. Dies waren Patienten mit leichten Allgemeinerkrankungen, wie z.B. Allergien, einem unkomplizierten Diabetes Mellitus oder der gleichen.

In die ASA-Kategorie drei wurden acht von 45 Erkrankten (17,8%) eingeteilt. Hier fanden sich die Patienten mit schweren Allgemeinerkrankungen, die eine Leistungsreduktion mit sich brachten, wie etwa bei KHK, NYHA I-III etc.

Je ein Patient (2,2%) viel der Kategorie vier und fünf zu. Dies waren Patienten mit Allgemeinerkrankungen, die eine ständige Lebensbedrohung darstellten (ASA 4), bzw. moribunde Patienten, bei denen der Tod in den nächsten 24 Stunden erwartet werden konnte (ASA 5).

In sieben Fällen (15,6 %) blieb die ASA-Klassifikation unbekannt. Zusammengestellt ist dies in Abbildung III.2.4.1.

ASA-Klassifikation	Anzahl	Prozent
ASA 1	3	6,7
ASA 2	25	55,6
ASA 3	8	17,8
ASA 4	1	2,2
ASA 5	1	2,2
Unbekannt	7	15,6
Summe	45	100,0

Tab. III.2.4.1. Zuordnung des Patientengutes in die ASA - Klassifikation

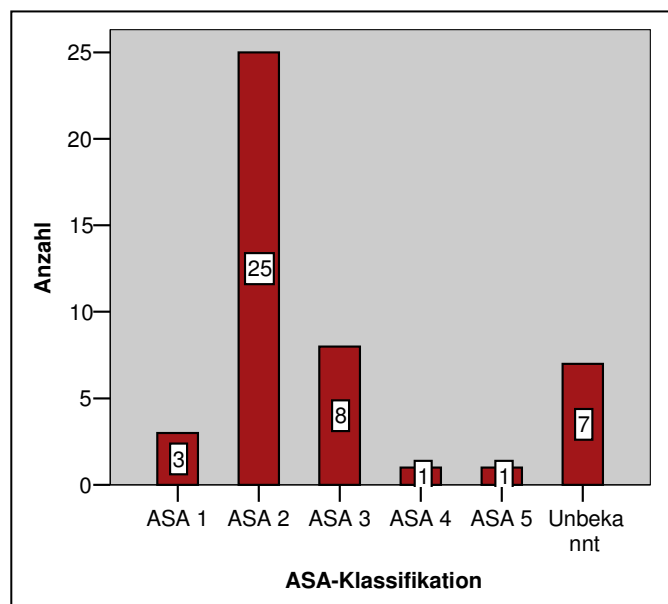


Abb. III.2.4.1. Patientenzuordnung zur ASA-Klassifikation

2.5. Nebenerkrankungen

Bei dem Patientenkollektiv wurde untersucht, inwiefern weitere unspezifische Vorerkrankungen im Gastrointestinaltrakt vorlagen oder ob Zweitmalignome vorhanden waren. Dabei zeigte sich, dass dies bei acht von 45 Patienten (17,8%) zutraf. Bei 34 von 45 Patienten (75,6%) war dies nicht der Fall und bei drei von 45 Fällen (6,7%) blieb dies unbekannt.

Zweitmalignome kamen bei fünf von 45 Patienten (11,1%) vor, wie aus Tabelle III.2.5.1 ersichtlich wird. In 39 von 45 Fällen (86,7%) gab es kein Zweitmalignom und bei einem Patienten (2,2%) konnte hierzu keine Aussage getroffen werden.

	Ja		Nein		Unbekannt	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
Vorerkrankungen am GI-Trakt	8	17,8	34	75,6	3	6,7
Zweitmalignom	5	11,1	39	86,7	1	2,2

Tab. III.2.5.1. Nebenerkrankungen der GIST Patienten

2.6. Präoperative Gastroskopie und Koloskopie

Das Patientengut von 45 Patienten wurde auf die Durchführung einer präoperativen Gastroskopie und Koloskopie untersucht. Bei 23 Patienten (51,1%) war eine Gastroskopie und bei acht Patienten (17,8%) eine Koloskopie durchgeführt worden, wie aus Tabelle I-

II.2.6.1. ersichtlich wird.

	Ja		Nein		Unbekannt	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
Gastroskopie	23	51,1	17	37,8	5	11,1
Koloskopie	8	17,8	31	68,9	6	13,3
Beides	6	13,3	5	11,1	5	11,1

Tab. III.2.6.1. Präoperative Gastro- und Koloskopie

2.7. Präoperatives CT und MRT

Im Rahmen der weiterführenden Diagnostik wurde erfasst, ob präoperativ eine Computertomographie (CT) oder eine Magnetresonanztomographie (MRT) durchgeführt wurde. Tabelle III.2.7.1. gibt hierzu eine Übersicht. Dabei zeigte sich, dass in 34 von 45 Fällen (75,6%) ein CT gemacht wurde und bei sechs von 45 Patienten (13,3%) ein MRT. In drei Fällen (6,7%) war präoperativ sowohl ein CT als auch ein MRT gelaufen, bei drei weiteren Patienten (6,7%) wurde präoperativ lediglich ein MRT durchgeführt.

Bei sieben Patienten (15,6%) blieb die Ausführung eines CT unbekannt. Im Falle der MRT-Diagnostik war das bei 8 Patienten (17,8%) so.

	Ja		Nein		Unbekannt	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
CT	34	75,6	4	8,9	7	15,6
MRT	6	13,3	31	68,9	8	17,8
Beides	3	6,7	1	2,2	7	15,6

Tab. III.2.7.1. Präoperatives CT und MRT

2.8. Tumorlokalisation nach CT

Aus den Befunden der CT-Untersuchungen ergaben sich die in Abbildung III.2.8.1. und Tabelle III.2.8.1. gezeigten Tumorverteilungen. In 17 Fällen (37,8%) war der Magen, Dünndarm und Rektum waren in je einem Fall befallen (2,2%). Bei fünf Patienten (11,1%) lagen multiple Infiltrationen des Tumors vor und in sieben Fällen (15,6%) wurde lediglich eine Tumorlokalisation im Abdomen beschrieben. In drei Fällen (6,7%) blieb die Lokalisation des Tumors unbekannt.

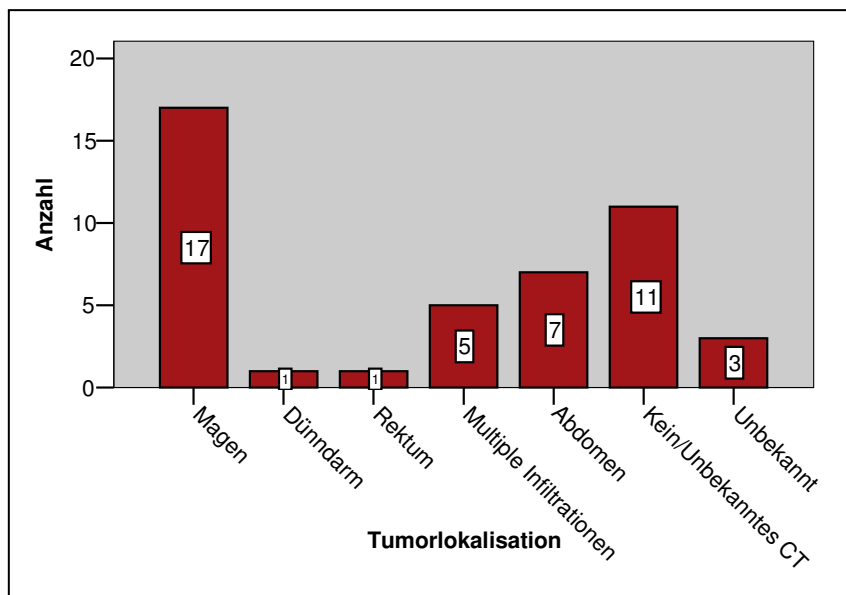


Abb. III.2.8.1. Tumorlokalisation nach CT-Diagnostik

Lokalisation	Anzahl	Prozent
Magen	17	37,8
Dünndarm	1	2,2
Rektum	1	2,2
Multiple Infiltrationen	5	11,1
Abdomen	7	15,6
Unbekannt	3	6,7
Kein/Unbekanntes CT	11	24,4
Gesamt	45	100

Tab. III.2.8.1. Tumorlokalisation nach CT-Diagnostik

2.9. Tumorlokalisation nach MRT

Bei den in sechs von 45 Fällen präoperativ durchgeführten MRT-Untersuchungen wurde in zwei (4,4%) Fällen eine Infiltration des Magens beschrieben sowie in zwei weiteren Fällen (4,4%) multiple Infiltrationen. Bei den restlichen zwei Patienten (4,4%) blieb die Tumorlokalisation unbekannt.

2.10. Infiltration von Nachbarstrukturen nach CT und MRT Diagnostik

Eine Infiltration der an den Tumor angrenzenden Strukturen oder Organen wurde in sieben Fällen (15,6%) gesehen. Bei zwölf Patienten war dies nicht der Fall und bei 26 Patienten blieb dies auch wegen der nicht durchgeführten präoperativen Diagnostik unbekannt. Dargestellt ist dies in Tabelle III.2.11.1.

	Anzahl	Prozent
Ja	7	15,6
Nein	12	26,7
Unbekannt	26	57,8
Gesamt	45	100,0

Tab. III.2.11.1. Infiltration von Nachbarstrukturen

2.11. Präoperative Szintigraphie

Bei drei von 45 Patienten (6,7%) wurde im Rahmen der präoperativen Diagnostik eine Szintigraphie durchgeführt. In 40 Fällen (88,9%) war dies nicht so und bei zwei Patienten (4,4%) blieb die Durchführung einer Szintigraphie unbekannt.

2.12. Präoperative FDG-PET

Eine FDG-PET (Positronen-Emissions-Tomographie) wurde präoperativ bei einem Patienten (2,2%) durchgeführt. Bei 42 von 45 Patienten (93,3%) wurde dies nicht gemacht und in zwei Fällen (4,4%) blieb die Durchführung dieser Diagnostik unbekannt.

3. Ergebnisse der intraoperativen Daten

3.1. Anzahl der Operationen pro Jahr

Tabelle III.3.1.1. zeigt die Anzahl der GIST-Operationen pro Jahr des Untersuchungszeitraumes. So wurde im Jahr 1991 ein Patient operiert, 1992 zwei, 1993 wiederum ein Patient und 1994 zwei. Im Jahr 1995 wurde kein Fall operiert, 1996 waren es fünf Fälle, 1997 vier und 1998 sechs Fälle. In den Jahren 1999 und 2000 wurden je vier Patienten operiert, 2001 waren es acht, 2002 und 2003 wiederum je vier Patienten.

Zeitraum	Anzahl	Prozent
01.01.1991 – 31.12.1991	1	2,2
01.01.1992 – 31.12.1992	2	4,4
01.01.1993 – 31.12.1993	1	2,2
01.01.1994 – 31.12.1994	2	4,4
01.01.1995 – 31.12.1995	0	0,0
01.01.1996 – 31.12.1996	5	11,1
01.01.1997 – 31.12.1997	4	8,9
01.01.1998 – 31.12.1998	6	13,3
01.01.1999 – 31.12.1999	4	8,9
01.01.2000 – 31.12.2000	4	8,9
01.01.2001 – 31.12.2001	8	17,8
01.01.2002 – 31.12.2002	4	8,9
01.01.2003 – 31.12.2003	4	8,9
Gesamt	45	100,0

Tab.III.3.1.1. Anzahl der GIST Operationen im Jahr

3.2. Operationsverfahren

Die Abbildung III.3.2.1. bietet einen Überblick über die durchgeführten Tumorsektionsverfahren.

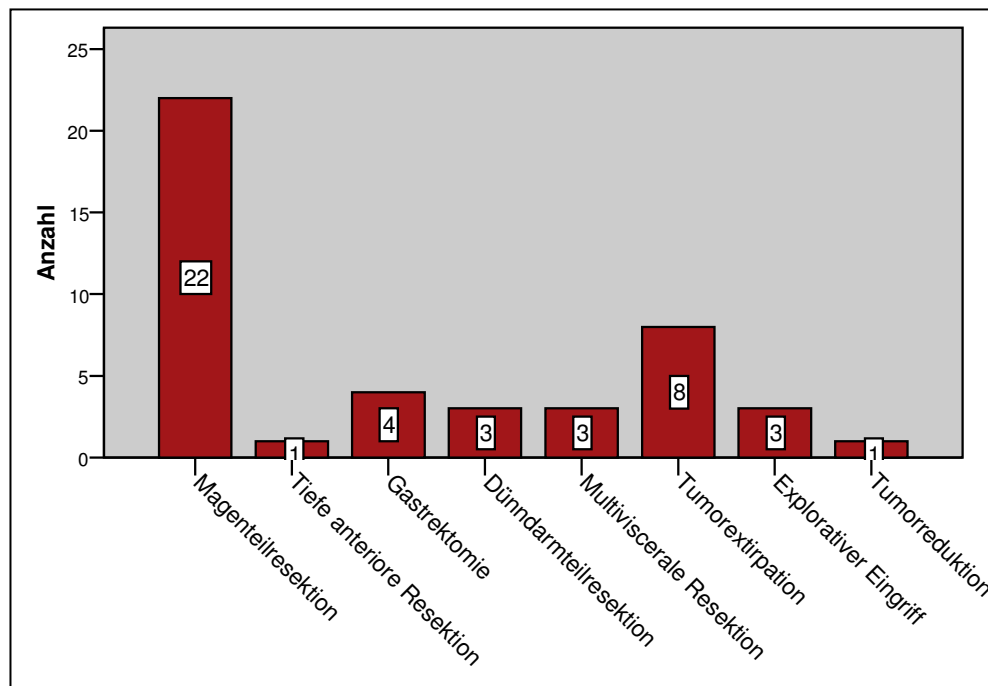


Abb. III.3.2.1. Operationsverfahren

Bei 22 Patienten (48,9%) wurde eine Magenteilresektion durchgeführt, in acht Fällen (17,8%) eine Tumorextirpation und in vier (8,9%) eine Gastrektomie. Eine Dünndarmteilresektion sowie eine multiviszzerale Resektion wurden bei je drei Operationen (6,7%) durchgeführt. In weiteren drei Fällen (6,7%) wurde lediglich ein explorativer Eingriff vorgenommen. Je ein Patient (2,2%) musste sich einer tiefen anterioren Resektion und einer Tumorreduktion unterziehen.

3.3. Operationsziel

33 Patienten (73,3%) wurden mit kurativer Absicht den operativen Verfahren zugeführt. Eine palliative Versorgung wurde bei acht Fällen (17,8%) angestrebt und in vier Fällen (8,9%) blieb die Zielsetzung unbekannt.

3.4. Operationsdauer

Für die Ergebnisse der Operationsdauer lagen die Zeiten von 44 Patienten vor. Bei einem Patient konnte retrospektiv keine Operationsdauer mehr ermittelt werden.

Aus Tabelle III.3.4.1. ergibt sich ein Mittelwert von 172,7 Minuten mit einer Standardabweichung von 101,15 Minuten. Der Median, als mittelster Wert, wurde bei 158,5 Minuten gefunden und der Modus, der häufigste Wert, lag bei 165 Minuten. Das kürzesten operative Verfahren war nach 20 Minuten abgeschlossen und die längste Operation dauerte 495 Minuten.

Teilt man die Operationsdauer in die Intervalle von 0 bis 150 Minuten, von 150 bis 300 Minuten und von über 300 Minuten, ergibt sich die in Abbildung III.3.4.1. dargestellte Verteilung. Es zeigte sich, dass bei 21 von 44 Patienten (47,7%) die Operationsdauer unter 150 Minuten lag. 18 Patienten (40,9%) fanden sich in dem Intervall zwischen 150 und 300 Minuten und in fünf Fällen (11,4%) lag die Dauer des Eingriffs bei über 300 Minuten.

Statistik		Dauer in min
Gültig		44
Fehlend		1
Mittelwert		172,7
Median		158,5
Modus		165
Standardabweichung		101,15
Minimum		20
Maximum		495
Perzentil	25	95,3
	50	158,5
	75	223,8

Tab. III.3.4.1. Statistik der Op-Dauer

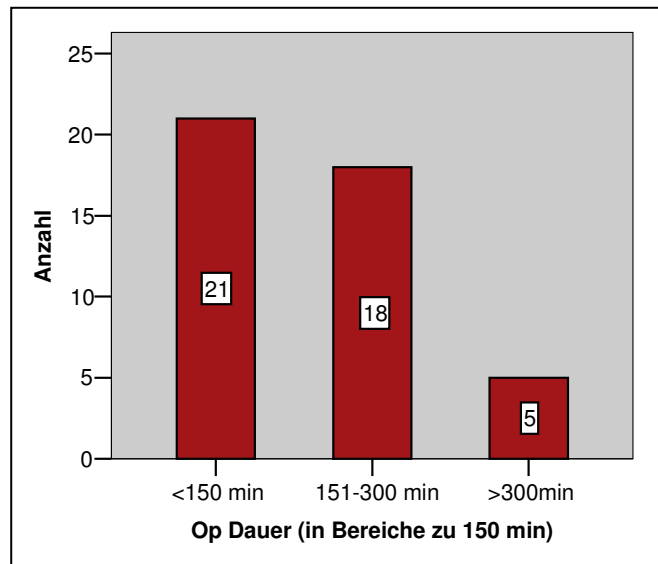


Abb. III.3.4.1. Op-Dauer in 150 min Intervallen

3.5. Intraoperative Tumorresektion und -eröffnung

Nach den Beschreibungen in den Operationsberichten wurde bei 37 Patienten (82,2%) der Tumor vollständig reziziert. In fünf Fällen (11,1%) konnte der Tumor nicht vollständig reziziert werden und in drei Fällen (6,7%) blieb der Resektionsstatus aus Sicht des Operateurs unbekannt. In fünf Fällen (11,1%) wurde eine intraoperative Tumoreröffnung beschrieben.

3.6. Tumorinfiltration und Lymphknotendisektion

In 15 von 45 Fällen (33,3%) ist intraoperativ eine Infiltration von angrenzenden Strukturen durch den Tumor beschrieben worden. Eine Lymphknotendisektion wurde bei elf von 45 Patienten (24,2%) durchgeführt. Bei weiteren 26 Patienten (57,8%) wurden die Lymphknoten belassen und in acht Fällen (17,8%) konnte dazu retrospektiv keine Aussage getroffen werden, so dass der Status unbekannt blieb.

3.7. Operationsassoziierte postoperative Komplikationen

Bei 41 von 45 Patienten (91,1%) gab es postoperativ keine operations-assoziierten Komplikationen. In jeweils einem Fall (2,2%) kam es zu einem subphrenischen Abszeß und zu einer Anastomoseninsuffizienz. Bei zwei Patienten (4,4%) traten postoperativ multiple Komplikationen in Form von Anastomoseninsuffizienzen, Abszessbildung und Wundheilungsstörungen auf. Dargestellt ist dies in Abbildung III.3.7.1.

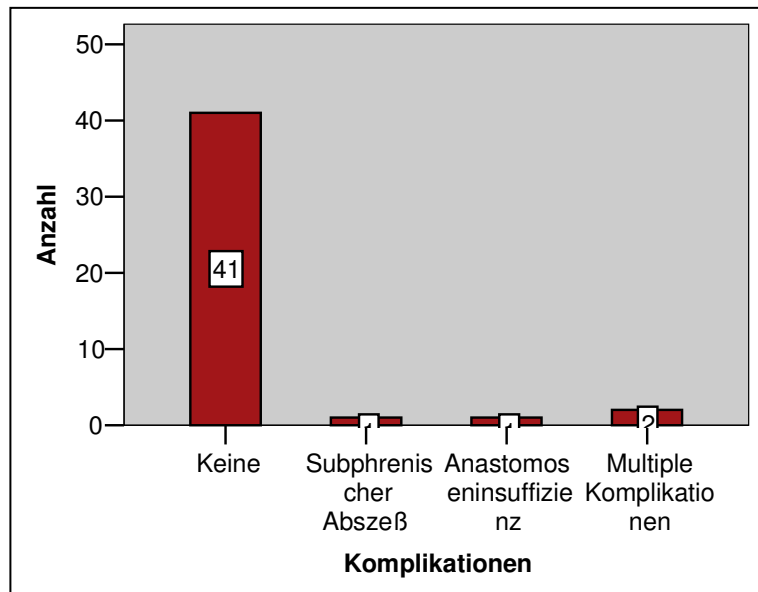


Abb. III.3.7.1. Postoperative Komplikationen

3.8. Rezidivoperationen

Sieben von 45 Patienten (15,6%) wurden zum Erfassungszeitpunkt bereits an einem Rezidiv operiert. Bei den restlichen 38 Patienten (84,4%) war die erfasste Operation der Primäreingriff.

4. Ergebnisse der Tumorpathologie

4.1. Tumorlokalisation

Nach pathologischer Begutachtung des jeweiligen Tumors ergab sich die in Abbildung III.4.1.1. dargestellte Tumorlokalisation. In einem Fall (2,2%) war das Doudenum und in vier Fällen (8,9%) war der Dünndarm betroffen. Bei vier weiteren Patienten (8,9%) zeigte sich eine völlig andere Lokalisation (beispielsweise das Becken, Ösophagus etc.). Bei acht Patienten (17,8%) lagen multiple Infiltrationen des Tumors vor und mit 28 Fällen (62,2%) war am weitaus häufigsten der Magen der Ort des Tumors.

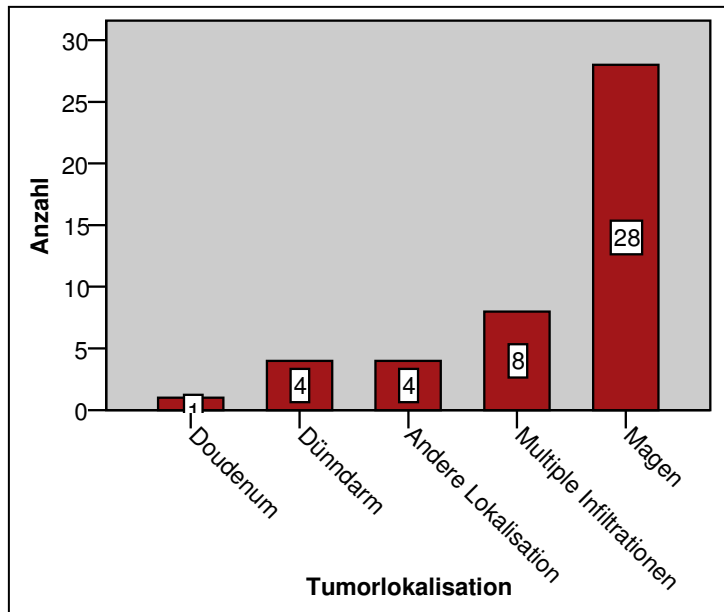


Abb. III.4.1.1. Tumorlokalisation nach pathologischer Aufarbeitung des Tumors

4.2. Tumordurchmesser

Bei 38 von 45 Patienten (84,4%) konnten Daten über den Tumordurchmesser gewonnen werden. Unter den sieben fehlenden befanden sich auch die Patienten, bei denen lediglich ein explorativer Eingriff vorlag (drei Patienten) oder eine Tumorreduktion vorgenommen wurde (ein Patient). Somit verblieben fünf Fälle, in denen keine Daten über die Tumorgöße vorlagen. Es zeigte sich, wie

Statistik		D in cm
Gültig		38
Fehlend		7
Mittelwert		7
Median		5,5
Modus		3,4 ^(a)
Standardabweichung		5,23
Minimum		2,4
Maximum		25
Perzentile	25	3,5
	50	5,5
	75	8,4

^(a) Mehrere Modi vorhanden. Der kleinste Wert wird angezeigt.

Tab. III.4.2.1. Tumordurchmesser in cm

aus Tabelle III.4.2.1. ersichtlich wird, dass der mittlere Tumordurchmesser bei 7 cm lag,

bei einer Standardabweichung von 5,23 cm. Der Median fand sich bei 5,5 cm und der kleinste Modus bei 3,4 cm. Der kleinste entnommene Tumor hatte einen Durchmesser von 2,4 cm, der Größte einen von 25 cm.

Teilt man den Tumordurchmesser in die drei Intervalle von 2-5 cm, von 5-10 cm und von über 10 cm, wie es für die Bewertung der Aggressivität und Gefährlichkeit des Tumors notwendig ist, so erhält man die in Abbildung III.4.2.1. dargestellte Verteilung.

So lagen 17 von 38 Tumoren (44,7%) im Bereich zwischen 2-5 cm Durchmesser, 14 (36,8%) befanden sich im Intervall von 5-10 cm und sieben Tumore (18,4%) waren im Durchmesser größer als 10 cm.

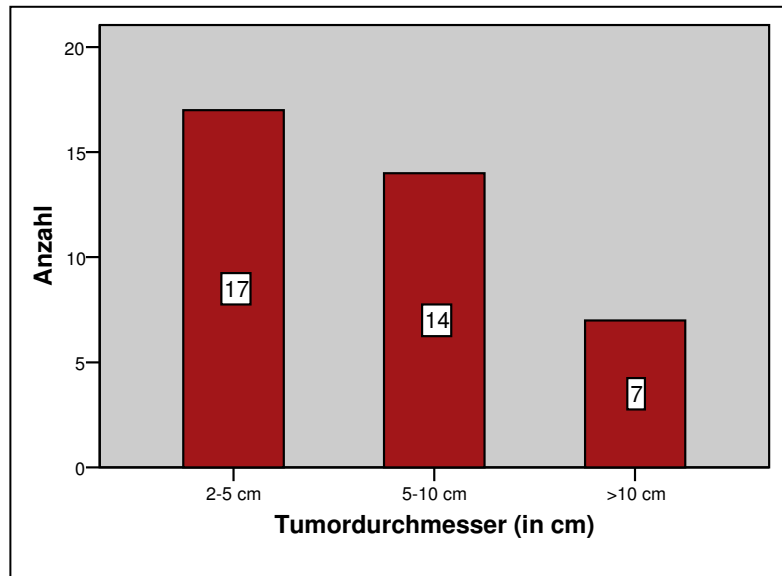


Abb. III.4.2.1. Verteilung des Tumordurchmessers (cm)

4.3. Resektionsgründlichkeit

Aus den pathologischen Daten konnte die Resektionsgründlichkeit, wie sie in Abbildung III.4.3.1. dargestellt ist, entsprechend der R-Klassifikation gewonnen werden. So konnten 30 der 45 Tumore (66,7%) vollständig im Gesunden entfernt werden, was einer R0-Resektion entsprach. In fünf Fällen (11,1%) reichte unter mikroskopischer Kontrolle das Tumorgewebe bis an die Resektionsränder heran, so dass eine R1-Resektion vorlag. Bei fünf weiteren Patienten (11,1%) konnten makroskopisch Tumorreste an den Schnittflächen nachgewiesen werden. Demzufolge lag eine R2-Resektion vor. In einem Fall (2,2%) konnte der Resektionszustand nicht mehr erhoben werden und in vier Fällen (8,9%) wurde der Tumor nicht resiziert.

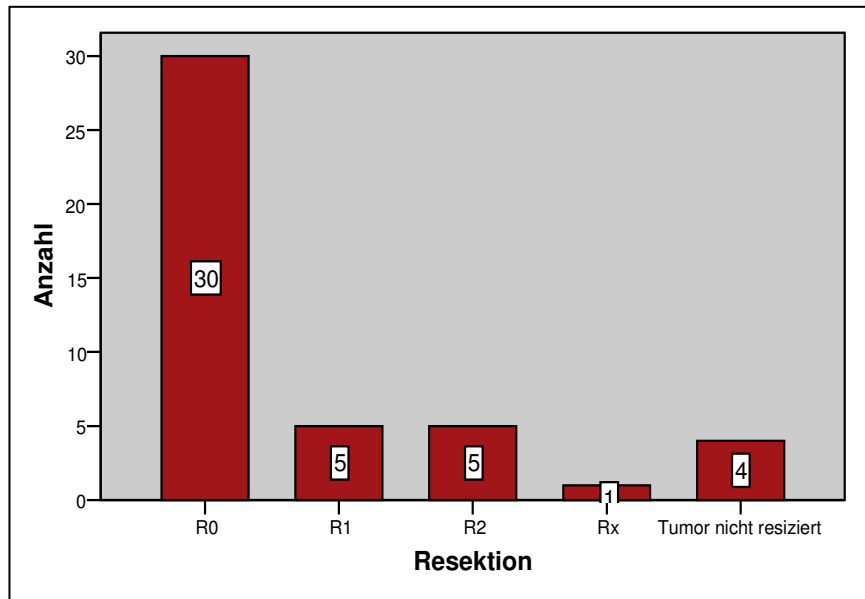


Abb. III.4.3.1. Resektionsgründlichkeit

5. Ergebnisse der Tumorhistologie

5.1. Mitoserate

Aus den Daten der Pathologie konnte die Mitoserate der Tumoren pro 10 HPF (high power field, 400-fache Vergrößerung) gewonnen werden. Tabelle III.5.1.1. zeigt den Mittelwert bei 6,6 Mitosen pro 10 HPF, mit einer Standardabweichung von 9,5 Mitosen pro 10 HPF. Bei 4,0 Mitosen pro 10 HPF wurde der Median gefunden und bei einer Mitose der Modus. Das Minimum fand sich ebenfalls bei einer Mitose. Die höchste gesehene Mitosezahl wurde mit 54 Mitosen pro 10 HPF angegeben.

Statistik	Mitoserate /10HPF	
Gültig	45	
Fehlend	0	
Mittelwert	6,6	
Median	4,0	
Modus	1	
Standardabweichung	9,5	
Minimum	1	
Maximum	54	
Perzentile	25	1,0
	50	4,0
	75	6,5

Tab. III.5.1.1. Mitoserate (pro 10 HPF)

Die Mitoserate wurde zunächst pro 10 HPF ermittelt. Dies wurde dann entsprechend der Tabelle in Kapitel II.5. in Mitosen pro 50 HPF korrigiert. Teilt man die derart umgerechnete Verteilung in die Intervalle <5/50 HPF, 6-10/50 HPF und >10/50 HPF, so erhält man das in Abbildung III.5.1.1. dargestellte Ergebnis.

Zwölf von 45 Tumoren (26,7%) wiesen fünf oder weniger Mitosen pro 50 HPF auf. Bei 15 Tumoren (33,3%) wurden sechs bis zehn Mitosen gesehen und 18 Tumore (40,0%) zeigten über zehn Mitosen pro 50 HPF.

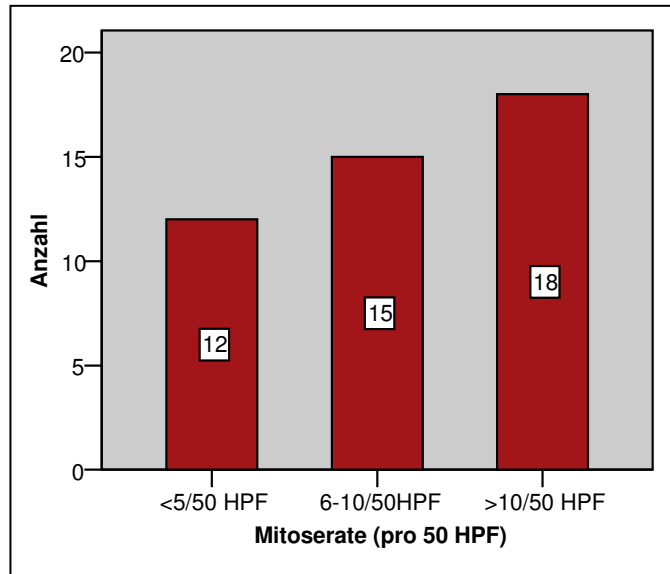


Abb. III.5.1.1. Mitoserate (pro 50 HPF)

5.2. Tumoraggressivität

Nach Auswertung des Tumordurchmessers und der Mitoserate konnte nach dem Schema von Fletcher et. al (siehe Kapitel II.4.) die Tumoraggressivität bzw. das Verhalten zu Malignität bestimmt werden. Es zeigte sich die in Tabelle III.5.2.1. dargestellte Verteilung. In fünf von 45 Fällen (11,1%) konnte das maligne Verhalten des Tumors einer niedrigen Aggressivität zugeordnet werden. Zwölf Tumore (26,7%) zeigten ein intermediäres aggressives Verhalten und in 28 Fällen (62,2%) musste das Verhalten des Tumors zur Malignität als hoch eingestuft werden.

Aggressivität	Anzahl	Prozent
Niedrig	5	11,1
Intermediär	12	26,7
Hoch	28	62,2
Gesamt	45	100

Tab. III.5.2.1. Tumoraggressivität

5.3. Immunhistochemische Marker

Zur immunhistochemischen Identifizierung der Tumoren als gastrointestinale Stromatumore wurden die entsprechenden Präparate mit den Antikörpern gegen CD 117, CD 34, S-100 und gegen myogene Marker gefärbt. Tabelle III.5.3.1. gibt die entsprechenden Werte wieder. Es zeigte sich, dass bei 44 der 45 GIST (97,8%) die CD 117 Färbung positiv war. Negativ war kein Tumor und in einem Fall blieb das Ergebnis unbekannt. Für die CD 34 Färbungen konnten die Daten von 44 (97,8%) Tumoren verwendet werden. Davon waren 28 positiv (63,6%), sieben von 44 negativ (15,9%) und neun (20,5%) blieben unbekannt.

Die S-100 Färbungen waren in einem von 45 Fällen (2,2%) positiv, in 32 Fällen (71,1%) negativ und bei zwölf Tumoren (26,7%) unbekannt.

Die Erhebung der Färbeergebnisse der myogenen Marker zeigte in sieben von 45 (15,6%) Fällen einen positiven Befund und in 31 (68,9%) einen negativen. Bei sieben Tumoren (15,6%) blieb das Färberverhalten in Bezug auf die myogenen Marker unbekannt.

			Positiv		Negativ		Unbekannt	
	Gültig	Fehlend	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
CD 117	45	0	44	97,8	0	0	1	2,2
CD 34	44	1	28	63,3	7	15,9	9	20,5
S-100	45	0	1	2,2	32	71,1	12	26,7
Myog. Marker	45	0	7	15,6	31	68,9	7	15,6

Tab. III.5.3.1. Immunhistochemische Marker

6. Ergebnisse der reevaluierten Tumorarten

6.1. Primäre und sekundäre GIST

Insgesamt sind 45 gastrointestinale Stromatumore über die retrospektive Analyse identifiziert worden. Wie aus Tabelle III.6.1.1. ersichtlich wird, waren davon 30 (66,7%) primäre GIST. Das bedeutet, sie wurden sofort und primär als GIST identifiziert. 15 (33,3%) waren sekundäre GIST, das heißt, sie wurden zunächst einer anderen Tumorentität zugerechnet und durch eine Reevaluation identifiziert.

	Anzahl	Prozent
Primäre GIST	30	66,7
Sekundäre GIST	15	33,3
Gesamt	45	100,0

Tab. III.6.1.1. Primäre und sekundäre GIST

6.2. Sekundäre GIST und Nachfärbungen

Wie aus Tabelle III.6.2.1. ersichtlich wird, wurden 58 Tumorpräparate aus den Jahren 1991 bis 2003 nachgefärbt (siehe dazu Kapitel II.1.); darunter 39 Leiomyosarkome

Nachfärbungen	Gesamt	Als GIST identifiziert
Leiomyosarkom	39	13
Unklarer mesenchymaler Tumor	5	2
Liposarkom	4	0
Histiozytom	4	0
Fibrosarkom	1	0
Schwannom	1	0
Anderer Tumor	2	0
(GIST)*	(2)	(2)
Gesamt	58	15

Tab. III.6.2.1. Nachfärbungen und sekundäre GIST

(67,2% der Nachfärbungen), aus denen sich 13 als GIST (33,3% der Leiomyosarkome, 22,4% der Nachfärbungen) nachklassifizieren ließen. Aus fünf unklaren mesenchymalen Tumoren (8,6%) konnten zwei weitere GIST (40,0% der unklaren mesenchymalen Tumore, 3,4% der Nachfärbungen) erkannt werden. Aus den Nachfärbungen weiterer zwölf Tumorpräparate konnten keine weiteren GIST identifiziert werden.

Zur Verifizierung wurden auch zwei primäre GIST (3,4% der Nachfärbungen) nachgefärbt. Diese waren als „vermutliche GIST“ diagnostiziert worden und wurden zur eindeutigen Bestätigung nachgefärbt (in der Tabelle mit „*“ gekennzeichnet).

7. Ergebnisse der perioperativen Chemo- und Strahlentherapie

7.1. Therapieschema

Das Patientengut wurde auf eine adjuvantiv und neoadjuvantiv durchgeführte Chemotherapie sowie Strahlentherapie/Hyperthermie untersucht. Aus der in Abbildung III.7.1.1. gezeigten Verteilung wird ersichtlich, dass sechs Patienten (13,3%) ein neoadjuvantives Therapieregime durchliefen, sieben (15,6%) ein adjuvantives und 30 (66,7%) keine weitere Therapie. In zwei Fällen (4,4%) blieb es unbekannt, ob eine weiterführende Therapie durchgeführt wurde.

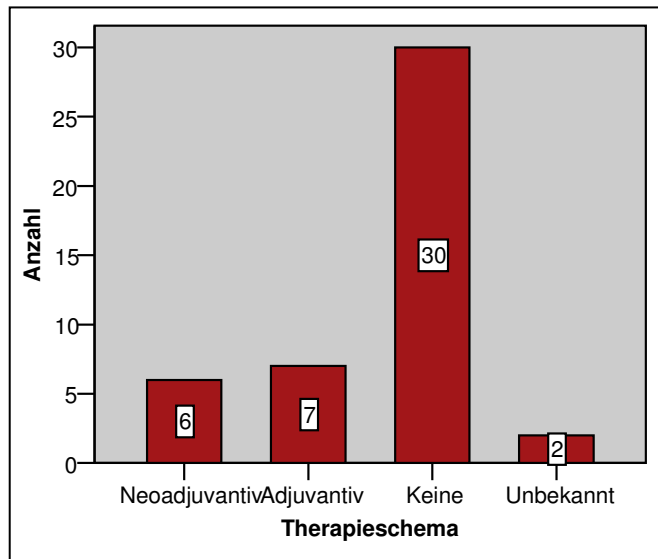


Abb. III.7.1.1. Perioperatives Therapieschema

7.2. Therapieart

Erhoben wurde, ob zusätzlich zur operativen Therapie eine Chemo-, und/oder eine

		Radiotherapie/Hyperthermie			Gesamt
		Ja	Nein	Unbekannt	
Chemotherapie	Ja	9	2	1	12
	Nein	1	30	0	31
	Unbekannt	0	0	2	2
Gesamt		10	32	3	45

Tab. III.7.2.1. Perioperative Therapieart

Strahlentherapie/Hyperthermie durchgeführt wurde. Es zeigte sich, dass in zwölf Fällen (26,7%) eine Chemotherapie durchgeführt wurde; jeweils sechs (13,3%) davon neoadjuvantiv und adjuvantiv.

Eine Strahlentherapie/Hyperthermie wurde in zehn Fällen (22,2%) angewendet; in sechs Fällen (13,3%) neoadjuvantiv und in vier (8,9%) Fällen adjuvantiv.

Bei neun von 45 Patienten (20,0%) wurde eine kombinierte Chemotherapie und Strahlentherapie/Hyperthermie angewendet; sechs (13,3%) davon neoadjuvantiv und drei (6,7%) adjuvantiv. Tabelle III.7.2.1. fasst dies zusammen.

7.3. Therapie mit Thyrosinkinaseinhibitoren

Eine medikamentöse Therapie mit Thyrosinkinaseinhibitoren wurde bei drei Patienten (6,7%) durchgeführt.

8. Ergebnisse der Nachsorge- und Überlebensdaten

8.1. Überleben und Todesursache

Aufgrund der Daten des Tumorregisters konnte die in Abbildung III.8.1.1. dargestellte Verteilung erstellt werden. Es zeigte sich, dass 26 von 45 Patienten (57,8%) zum letzten Erhebungszeitpunkt nicht verstorben und damit am Leben waren. 14 Tumorpatienten (31,1%) waren verstorben und bei fünf (11,1%) konnte nicht festgestellt werden, ob die Patienten noch am Leben oder bereits verstorben waren.

Bei den 14 an einem gastrointestinalen Stromatumor verstorbenen Patienten konnte bei acht die Todesursache näher eingegrenzt werden. So waren sieben der 14 (50,0%) nicht tumorbedingt verstorben. Bei lediglich einem Patienten (7,9%) konnte eine tumorbedingte Todesursache gezeigt werden und bei sechs (42,1%) wurde dazu keine Aussage getroffen.

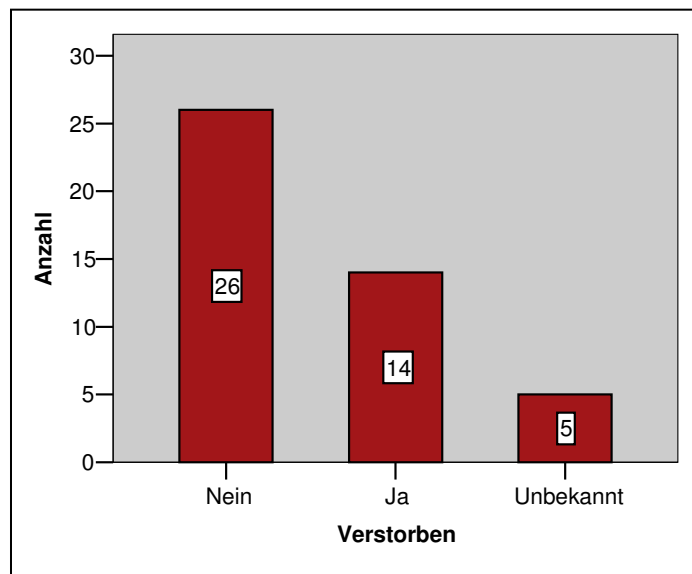


Abb. III.8.1.1. Überleben

8.2. Kumulatives Überleben

In Abbildung

III.8.2.1. ist die Kaplan-Meier-Kurve des kumulativen Überlebens dargestellt. Der 50% Überlebenswert lag bei 89,1 Monaten. Das 2-Jahresüberleben betrug 74,1%, die 5-Jahresüberlebensrate 61,6%.

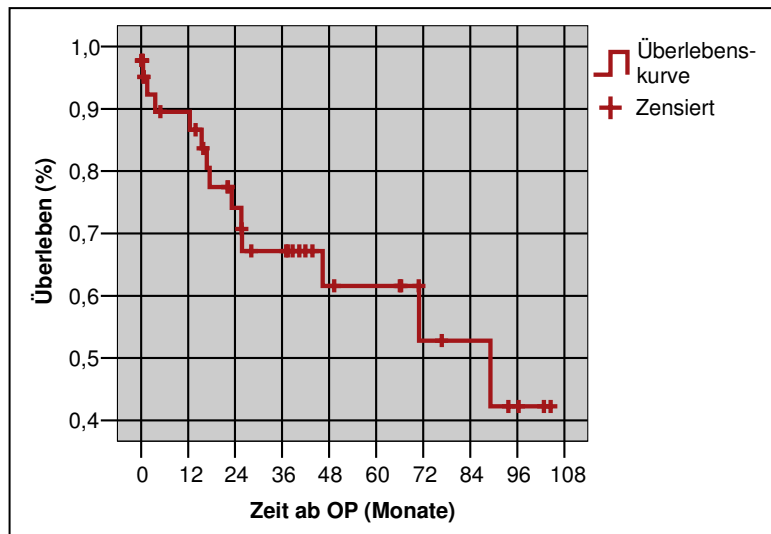


Abb. III.8.3.1. Kumulative Überlebenskurve

8.3. Geschlechtsabhängiges Überleben

Untersucht man die Kaplan-Meier-Überlebensfunktion geschlechtsspezifisch, so bot sich die in Abbildung III.8.3.1. dargestellte Verteilung.

Aus der in Tabelle III.8.3.1. gezeigten Statistik wird ersichtlich, dass das 50% Überleben bei den Frauen bei 89,1 Monaten lag (Range: 0,13 bis 104,5). Bei den

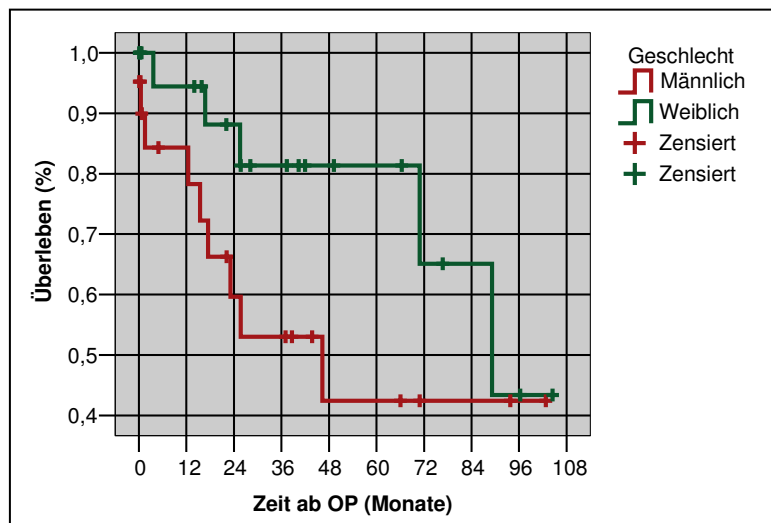


Abb. III.8.3.1. Geschlechtsspezifische Überlebenskurven

Männern lag das 50% Überleben bei 46,3 Monaten (Range: 0 bis 102,8).

Mit 88,1% lag die 2-Jahresüberlebensrate bei den Frauen höher als bei den Männern mit 59,6%. Das 5-Jahresüberleben konnte bei den Frauen mit 81,4% und bei den Männern mit 42,4% ermittelt werden. Allerdings ergab sich mittels des Log-Rank-Tests kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben, da p mit 0,114 größer als 0,05 war.

Statistik	Weiblich	Männlich
Medianes Überleben	89,1 Monate	46,3 Monate
Range	0,13-104,5	0,0-102,8
2-Jahresüberleben	88,1%	59,6%
5-Jahresüberleben	81,4%	42,4%
Signifikanz	0,114 (Log-Rank)	

Tab. III.8.3.1. Statistik des geschlechtsspezifischen Überlebens

8.4. Überleben in Abhängigkeit des Resektionsstatus

Abbildung

III.8.4.1. zeigt die Überlebenskurven in Abhängigkeit des Resektionsstatus, wobei R1 und R2 Resektionen aufgrund der Fallzahlen zusammengekommen wurden. Das 50% Überleben wurde bei R0 Resektionen nicht unterschritten (Range 0,1 bis 104,5), wie aus Tabelle III.8.4.1. deutlich wird. Bei den R1+R2 Resektionen lag das mediane Überleben bei 23,2 Monaten (Range 0,0 bis 93,8). Die 2-Jahresüberlebensrate betrug bei einer R0-Resektion 96% und war damit deutlich höher als bei einer R1- oder R2-Resektion (45,7%). Das 5-Jahresüberleben lag bei kompletter Re-

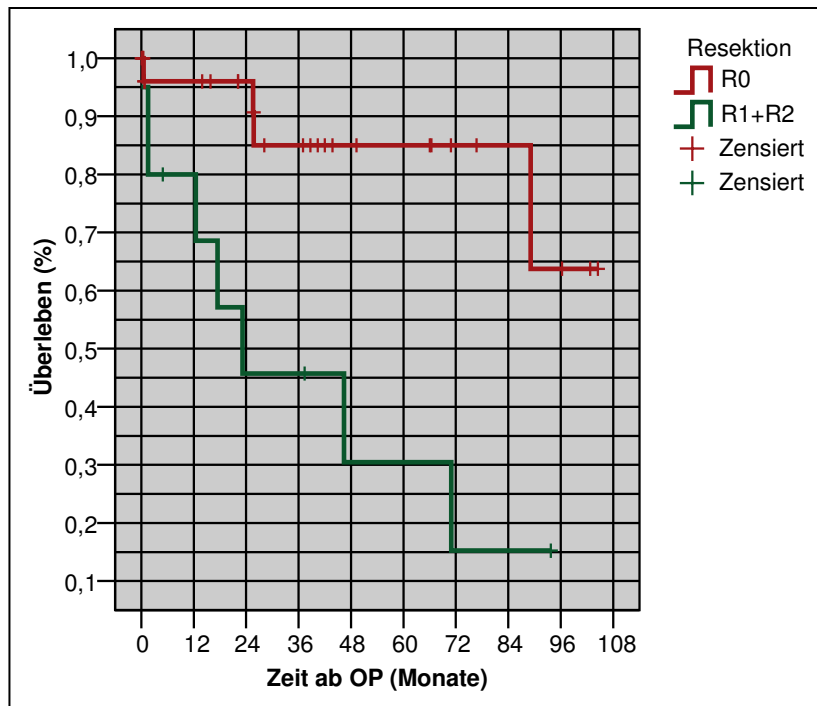


Abb. III.8.4.1. Überlebenskurven in Abhängigkeit des Resektionsstatus

Statistik	R0	R1+R2
Medianes Überleben	Entf.	23,2 Monate
Range	0,1-104,5	0,0-93,8
2-Jahresüberleben	96%	45,7%
5-Jahresüberleben	85%	30,5%
Signifikanz	0,002 (Log-Rank)	

Tab. III.8.4.1 Statistik des Überlebens in Abhängigkeit des Resektionsstatus

sektion (R0) bei 85% und bei 30,5% bei mikroskopischen (R1) oder makroskopischen Res-
 ten (R2). Die Unterschiede der Kurven im Gesamtüberleben waren mit 0,002 hoch signifi-
 kant ($p < 0,05$).

8.5. Überleben in Abhängigkeit der Tumoraggressivität

Das Überleben wurde in Abhängigkeit der Tumoraggressivität (siehe Kap. III.5.2.) untereinander verglichen. Die Überlebenskurven sind in Abbildung III.8.5.1. graphisch dargestellt. Betrachtet man die Statistik in Tabelle III.8.5.1., so zeigte sich, dass bei einem niedrigen Aggressivitätsrisiko die 50% Überlebensmarke nicht unterschritten wurde (Range 0,23 bis 96,2). Bei intermediärem Aggressivitätsrisiko lag der Median bei 70,9 Monaten (Range 0,13 bis 93,8). Im Falle eines hohen Tumoraggressivitätsrisikos betrug das mediane Überleben 46,3 Monate (Range 0,0 bis 104,5).

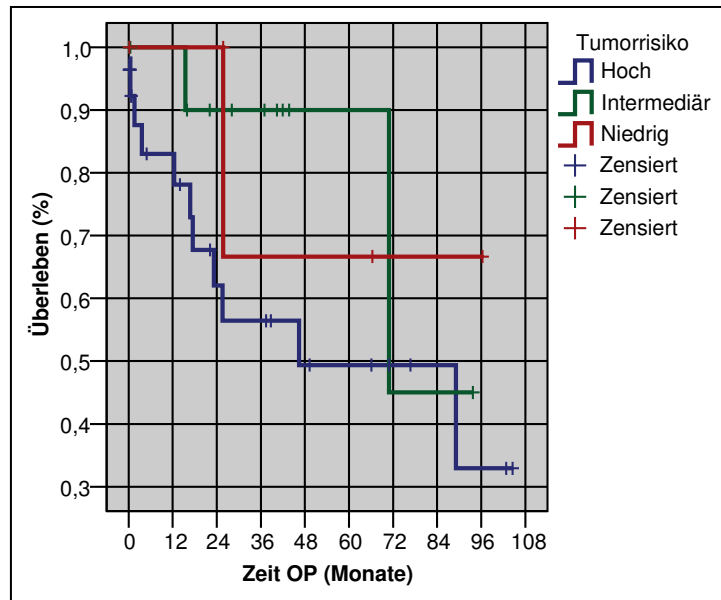


Abb. III.8.5.1. Überleben in Abhängigkeit der Tumoraggressivität

Statistik	Niedrig	Intermediär	Hoch
Medianes Überleben	Entf.	70,9 Monate	46,3 Monate
Range	0,23-96,2	0,13-93,8	0,0-104,5
2-Jahresüberleben	100%	90,0%	62,1%
5-Jahresüberleben	66,7%	90,0%	49,4%

Tab. III.8.5.1. Statistik des Überlebens in Abhängigkeit der Tumoraggressivität

Die 2-Jahresüberlebensrate lag bei niedrigem Aggressivitätsrisiko bei 100 %, bei intermediärem Risiko bei 90,0% und bei hohem Risiko bei 62,1%. Im Falle des 5-Jahresüberlebens befand sich das prozentuale Überleben bei niedrigem Tumoraggressivitätsrisiko bei 66,7%, bei intermediärem Risiko bei 90,0% und bei hohem Aggressivitätsrisiko bei 49,4%.

Signifikanz (Log-Rank)	p
Niedrig/Intermediär	0,919
Niedrig/Hoch	0,294
Intermediär/Hoch	0,172

Tab. III.8.5.2. Signifikanz der Tumoraggressivität

Berechnete man mit Hilfe des Log-Rank-Verfahrens die Signifikanz für das Gesamtüberleben der einzelnen Kurven zueinander, so erhielt man das in Tabelle III.8.5.2. gezeigte Ergebnis. Zwischen niedrig und intermediär aggressivem Tumorverhalten zeigte sich mit $p=0,919$ keine Signifikanz, da $p>0,05$. Ebenso konnte im Vergleich zwischen niedrigem und hohem Aggressivitätsrisikos mit $p=0,294$ kein signifikanter Unterschied ermittelt werden. Auch bei Betrachtung des intermediären und hohen Tumoraggressivitätsrisikos zeigte sich mit $p=0,172$ keine signifikante Differenz.

Kapitel IV**Diskussion**1. Analyse der Stammdaten1.1. Geschlechtsverteilung und Erkrankungsalter

Mit 21 (46,7%) männlichen und 24 (53,3%) weiblichen Erkrankten konnten wir in unserem Patientengut keine geschlechtsspezifische Häufung zu Lasten eines Geschlechts erkennen. Zwar ist auch eine geschlechtsspezifische Disposition zuungunsten des männlichen Geschlechts beschrieben worden [16, 37], allerdings gilt dies derzeit als fraglich [11, 28, 57]. Die erhöhte Zahl an weiblichen Erkrankten liegt im Rahmen der zufälligen Verteilung. Es ist davon auszugehen, dass bei gastrointestinalen Stromatumoren beide Geschlechter gleich betroffen sind.

Das in unserem Patientengut erfasste mittlere Erkrankungsalter mit 60,4 Jahren sowie ein mittleres Erkrankungsalter von 57 Jahren bei den männlichen und von 63,4 Jahren bei den weiblichen Patienten bestätigt den beschriebenen Erkrankungsgipfel zwischen dem 55. und 65. Lebensjahr [23, 37]. Bei Kindern oder jungen Erwachsenen sind GIST sehr selten [54].

Ein signifikanter Unterschied im Erkrankungsalter zwischen den männlichen und weiblichen Patienten wurde von uns nicht gesehen, da mit $p=0,07$ das Signifikanzniveau von $p<0,05$ überschritten wurde. Auch in der einschlägigen Literatur wurde hier kein Unterschied gesehen.

1.2. Kumulatives und geschlechtsabhängiges Überleben

Das mediane Überleben unseres Patientengutes lag bei 89,1 Monaten. Das 2-Jahresüberleben betrug 74,1%, das 5-Jahresüberleben 61,6% (siehe Kapitel III.8.2.). Diese Überlebensdaten entsprechen dem oberen Bereich der in der Literatur beschriebenen 5-Jahresüberlebensrate. Das Intervall erstreckt sich von 28% bis 63% [12, 16, 58, 65, 69]. In kleineren Studien liegt das Überleben auch durchaus darunter (0%-15%) [67, 79]. Diese Variationsbreite könnte daran liegen, dass in früheren Studien auch eine Vielzahl anderer

Tumorarten eingeschlossen wurden, da GIST-Tumore nicht immer eindeutig identifiziert werden konnten [69].

Im Hinblick auf das geschlechtsspezifische Überleben sahen wir ein medianes Überleben von 89 Monaten bei den Frauen und von 46,3 Monaten bei den Männern (siehe Kapitel III.8.3.). Das 2-Jahresüberleben lag bei den weiblichen Patienten bei 88,1% und bei 59,6% bei den männlichen Patienten. Die 5-Jahresüberlebensraten betrug 81,4% bei den Frauen, respektive 42,4% bei den Männern. Dennoch haben wir insgesamt keinen signifikanten Unterschied gesehen ($p=0,114$). Diese Daten entsprechen der aktuellen Literatur [81].

2. Betrachtung der präoperativen Ergebnisse

2.1. Symptomatik und Klinik

Bei der Diagnose der GIST gibt es eine Fülle an klinischen Symptombildern [48, 63]. Je nach Größe und Lokalisation des entsprechenden Tumors dominierten dabei in unserem Patientengut besonders unspezifische klinische Beschwerden in Form von diffusen Schmerzen und einem abdominellen Druckgefühl (37,8%) sowie unklare Verdauungsprobleme (20%). Seltener waren gastrointestinale Blutungen (13,3%). Das Bild eines Subileus oder Ileus trat ebenfalls mit deutlich erhöhter Häufigkeit auf (37,8%). Ähnliche Symptombilder wurden auch in anderen Arbeiten beschrieben [46, 56, 77]. Möglicherweise war dies in der Mehrheit der Fälle bereits ein Anzeichen für eine fortgeschrittene Tumorerkrankung. Daran schloss sich eine dringliche bzw. eine notfallmäßige Op-Indikation mit entsprechenden, sich daraus ergebenden Konsequenzen an. Klassische Tumorzeichen in Sinne von Gewichtsverlust und/oder B-Symptomatik war nur bei einer Minderheit vorhanden (6,6%). Besonders kleinere gastrointestinale Stromatumore zeigten sich häufig als asymptomatisch und wurden zufällig entdeckt (13,3%) [46, 58].

Wir sahen somit in unserem Patientengut zahlreiche und unspezifische Symptome, wie sie bei vergleichsweise vielen abdominellen Erkrankungen auftreten [56]. Eine klare Klinik selektiv für gastrointestinale Stromatumore lässt sich daraus nicht ableiten.

2.2. Laborergebnisse und Tumormarker

Als Laborparameter wurden von uns der Hämoglobinwert (Hb in mg/dl) und die Leukozytenzahl (in $10^{12}/l$) erhoben. Das Ziel dabei war es, anhand dieser Parameter festzustellen, ob gastrointestinale Stromatumoren zu einer erhöhten Blutungsneigung oder Infektionsrate neigen. Der Hb sowie die Leukozytenzahl zeigten im Mittel (mit 12,6 mg/dl Hb und 7,3 G/l Leukozyten) und im Median (mit 13,0 mg/dl Hb und 6,5 G/l Leukozyten) keine Abweichung von den Normalwerten. Auch die Extremwerte (Minimum und Maximum) zeigten mit 9,2 mg/dl Hb und 2,5 G/l Leukozyten (Minimum) sowie mit 16,3 mg/dl Hb und 16,5 G/l Leukozyten (Maximum) keine besonders starke Differenz zum Normbereich. Daher lassen sich hier keine Rückschlüsse auf eine erhöhte Blutungsneigung oder Infektionsrate ziehen. Unser Patientengut zeigte präoperativ insgesamt kaum veränderte Laborparameter.

Im Rahmen der Erhebung der Tumormarker galt es, ein eventuelles spezifisches Muster bei GIST herauszufinden. Die vier dabei analysierten Tumormarker, CEA, CA 19/9, NSE, CA72/4, haben ihre klare Spezifität bei anderen Tumoren (siehe dazu Kapitel II.7.). Da sich alle erfassten Marker im Mittel und im Median in ihren Referenzbereichen befanden (Kapitel III.2.3.) und nur vereinzelt die Maximalwerte außerhalb der Normbereiche lagen, konnten wir hier kein spezifisches Muster ableiten.

Wir sahen daher anhand unseres Patientengutes, dass gastrointestinale Stromatumore wegen ihrer unspezifischen Klinik, den im Großen und Ganzen normalen Laborwerten und aufgrund fehlender spezifischer Tumormarker, präklinisch schwer zu diagnostizieren und differentialdiagnostisch kaum abzugrenzen sind.

2.3. Allgemeinzustand und Nebenerkrankungen

Der weitaus größte Anteil unserer Patienten (55,6%) wurde aufgrund der Nebenerkrankungen der Kategorie ASA 2 zugeteilt. Dies sind Patienten mit leichten Allgemeinerkrankungen ohne Leistungseinschränkungen (siehe hierzu Tabelle II.6.), entsprechend dem Erkrankungsalters von gastrointestinalen Stromatumoren im Bereich der 6. bis 7. Lebensdekade (50. - 60. Lebensjahr). In der Kategorie ASA 3 waren 17,8% der Patienten angesiedelt. Auch dieser Anteil, also Patienten mit Allgemeinerkrankungen und Leistungseinschränkungen, lässt sich aus der Altersverteilung und der zugehörigen Komorbidität ableiten.

Nur ein geringer Teil (17,8%) der betrachteten Patienten wies Vorerkrankungen am Gastrointestinaltrakt auf. Leider war es uns retrospektiv nicht mehr möglich, die Art und den Umfang dieser Vorerkrankungen näher einzugrenzen. Dennoch lässt sich sagen, dass die Entwicklung eines GIST nicht auf chronischen und bereits länger bestehenden gastrointestinalen Vorerkrankungen beruht. Der Anteil der Patienten mit einem Zweitmalignom lag bei 11%. Ein Auftreten von gastrointestinalen Stromatumoren zusammen mit einer anderen spezifischen Tumorart wurde von uns nicht gesehen. Dennoch entwickelten 11% der GIST-Patienten eine weitere Tumorerkrankung. An dieser Stelle sei auf die sogenannte „Carney Trias“ hingewiesen [18]. Dies ist ein seltener Erkrankungskomplex, bestehend aus einem GIST, extraadrenal auftretenden Paragangliomen und Chondromen der Lunge; dies auch in Kombination mit der Neurofibromatose Typ I (NF I). Das Erkrankungsalter liegt hier vermutlich unter dem der reinen GIST [9]. Es gibt derzeit Diskussionen über eine mögliche, wenn auch seltene Koinzidenz oder ein mögliches Syndrom [64]. Wir haben in unserem Patientengut keinen Patienten mit diesen Nebenerkrankungen gesehen.

2.4. Präoperative Diagnostik und Radiologie

Die zunächst durchgeführten diagnostischen Maßnahmen sind klassischerweise die Sonografie, gefolgt von einer Gastroskopie und/oder einer Koloskopie, gegebenenfalls in Kombination mit einer Endosonographie [77]. Diese Maßnahmen dienen der Befundfeststellung, der Befundlokalisation sowie als Entscheidungshilfe für weiterführende Maßnahmen. Da sonografische Erstbefunde häufig auch von den Hausärzten erhoben wurden, konnten wir leider über die Häufigkeit dieser Maßnahme keine Aussage treffen. Sie dürfte allerdings recht hoch liegen, da die Sonografie auch in den 90er Jahren eine gängige, schnelle und kosteneffektive Methode darstellte.

In unserem Patientengut wurden 51,1% der Erkrankten gastroskopiert und 17,8% koloskopiert. 6% der Patienten erhielten beide Untersuchungen. Hierdurch konnte die Lokalisation des Tumors näher eingegrenzt, die Ausdehnung erfasst sowie eine Beurteilung der Tumoroberfläche vorgenommen werden. Dies war besonders für die Festlegung der Operationsdringlichkeit wichtig. Außerdem bot sich dadurch die Möglichkeit zu einer Biopsie.

Als weiterführende Maßnahmen wurden im Anschluss daran ein CT oder ein MRT durchgeführt, eine Computertomografie bei 75,6%, ein MRT bei 13,3% unserer Patienten.

6,7% der Patienten erhielten sowohl ein CT als auch ein MRT. Das CT ist nach der Endoskopie das Standardverfahren zur Staging-Untersuchung bei soliden Tumoren. Die bei uns doch deutlich geringere Zahl an durchgeführten MRT hat ihre Ursachen in der geringeren Verfügbarkeit vor allem noch zu Beginn der 90er Jahre, des längeren zeitlichen Bedarfs und der höheren Kosten. Zudem gibt es bisher keine validen Daten zur Überlegenheit der MRT im Vergleich zum CT [77].

CT und MRT dienen präoperativ zur Bestimmung der lokalen Tumorausbreitung, der genauen Tumorlokalisation und einer möglichen metastatischen Verbreitung. Außerdem sind sie zur Vorbereitung der Operationsplanung und des intraoperativen Vorgehen unverzichtbar [33, 73, 74].

Fakultative und neuere Verfahren als weitere diagnostische Maßnahmen sind die Szintigrafie und besonders die Positronen-Emissions-Tomografie (PET) [77]. Diese Verfahren wurden bei uns nur in Einzelfällen (6,7% Szintigrafie und 2,2% PET) durchgeführt. Dies liegt sicher an der Verfügbarkeit der jeweiligen Methodik, die erst in den letzten Jahren stark zugenommen hat und auch an dem erst in den letzten Jahren deutlich verbesserten Verständnis für gastrointestinale Stromatumore.

Dennoch bietet vor allem die ^{18}F FDG-PET eine Reihe von Möglichkeiten [1]. Durch sie kann der Glucoseumsatz von gastrointestinalen Stromatumoren dargestellt werden. Vor allem zur Kontrolle von Therapieverfahren bieten sich hier Ansatzmöglichkeiten. Schlägt die gewählte Therapie an, nimmt der Glucoseumsatz ab. Durch das Aufkommen von Imatinib als pharmakologische Therapieoption ist hierdurch eine Kontrolle der Ansprechrate gegeben [27, 31]. Des Weiteren kann der Therapiefortschritt verfolgt werden [2]. Leider ist die ^{18}F FDG-PET derzeit noch nur für wenige Patienten an bestimmten Zentren zugänglich [6]. Möglicherweise lässt sich dadurch auch das Malignitätspotential von gastrointestinalen Stromatumoren einschätzen [41].

2.5. Tumorlokalisation prä- und postoperativ

Nach Abschluss der präoperativen Diagnostik konnten 37,8% der Tumore im Magen lokalisiert werden, 15,6% befanden sich diffus im Abdomen, 11,1% wiesen multiple Infiltrationen auf. Der restliche Gastrointestinaltrakt war deutlich geringer befallen (siehe Tabelle III.2.8.1.).

Nach Durchführung des operativen Verfahrens und der pathologischen Aufarbeitung (siehe Abbildung III.4.1.1.) zeigte es sich, dass 62,2% der Tumore im Magen lokali-

sirt waren, 17,8% wiesen multiple Infiltrationen auf und 9% waren im Dünndarm lokalisiert. Bezogen auf den Magen deckt sich das mit den in der Literatur angegebenen Häufigkeiten von 30% bis 60% [10, 16, 46, 77]. Im Dünndarm werden Häufigkeiten von etwa 30% angegeben. Hier liegen wir mit unserem Patientengut deutlich darunter. Dafür sahen wir mit 17,8% deutlich mehr multiple Infiltrationen. Es wurden offensichtlich mehr Patienten erst in einem späteren Stadium diagnostiziert.

Dagegen bestätigte sich die aus der Literatur bekannte Häufigkeit der Tumorlokalisation im restlichen Gastrointestinaltrakt von unter 5% [36, 61, 81].

3. Diskussion der intraoperativen Ergebnisse

3.1. Operatives Verfahren

Nach wie vor gilt die chirurgische R0-Resektion mit einem entsprechenden Sicherheitsabstand als Goldstandard [6, 46]. Dieser sollte dabei etwa 2-5cm betragen [36, 85]. Ausgehend von der Lokalisation wurden an unseren Patienten am häufigsten Eingriffe am Magen vorgenommen (siehe Abbildung III.3.2.1.). Dabei wurde bei 48,9% unserer Patienten eine Magenteilresektion und bei 8,9% eine komplette Gastrektomie durchgeführt. Bei den meisten GIST des Magens erfolgte eine Keilexzision. Eine laparoskopische Tumorentfernung wird, abhängig von der Tumorlokalisation (vorzugsweise am Magen), nur für eine Tumorgöße bis 3 cm empfohlen. Bei größeren Tumoren sollte sich die Rekonstruktion nach anatomisch-funktionellen Gesichtspunkten richten [36].

Bei Befall des Dünndarms gilt eine Segmentresektion als Therapie der Wahl und bei diffuser Verteilung des Tumors gilt es eine en-block Resektion zu erzielen [6, 85]. In unserem Krankengut wurde bei 17,8% der Fälle eine Tumorextirpation en-block durchgeführt, in weiteren 6,7% eine Dünndarmteilresektion. In 73,3% der Fälle wurde die Operationsindikation mit kurativer Absicht gestellt. Die explorativen Eingriffe und Tumorreduktionen blieben in 17,8% lediglich eine palliative Maßnahme. Dabei war bei acht Patienten der erfasste Eingriff bereits eine Rezidivoperation, deren Voroperation allerdings nicht mehr eruierbar war.

Eine multiviszerale Resektion oder eine tiefe anteriore Resektion wurde in der prä-Imatinib Ära bei lokoregionär fortgeschrittenen Tumoren empfohlen, da die chirurgische Therapie die erfolgsversprechenste Maßnahme darstellte. Leider wurde trotz dieser Ein-

griffe kaum ein rezidivfreies Überleben gesehen [35]. Wir sahen in unserem Patientenkollektiv eine tiefe anteriore Resektion (2,2%) und drei multiviszzerale Resektionen (6,7%).

Trotz der teilweise großen Eingriffe bei den entsprechenden Verfahren sahen wir eine relativ geringe Zahl an postoperativen Komplikationen (siehe Kapitel III.3.7.). In lediglich 8,9% der Fälle trat eine Komplikation auf, darunter in 2,2% eine Anastomoseninsuffizienz und ein subphrenischer Abszeß. Bei zwei Patienten (4,4%) traten multiple Komplikationen in Form von Anastomoseninsuffizienzen, Wundheilungsstörungen und Abszessbildungen auf.

3.2. Residualstatus und abhängiges Überleben

Angestrebt werden sollte immer eine R0-Resektion, da hier im Vergleich zu einer R1- oder R2-Resektion die Überlebensrate signifikant höher ist und dies als härtester Prognosefaktor gilt [45, 85]. Wir konnten dies bei 30 Patienten (66,7%) gewährleisten. Ein Sicherheitsabstand von 2-5 cm wird dabei als ausreichend angesehen [36, 85]. In unserem Patientengut sahen wir bei einer R0-Resektion ein 2 Jahresüberleben von 96% und ein 5-Jahresüberleben von 85%. Ein medianes Überleben konnte von uns nicht ermittelt werden, da noch über 50% der Patienten mit einer R0-Resektion am Leben waren (siehe Kapitel III.8.4.).

Die Patienten mit R1- und R2-Resektionen wurden von uns zusammengefasst, da sonst in den einzelnen Gruppen mit jeweils 5 Fällen zu wenige Patienten für eine aussagekräftige Überlebensanalyse vorhanden gewesen wären. Wir sahen in dieser Gruppe ein medianes Überleben von 23,3 Monaten. Das 2-Jahresüberleben betrug 45,7%, das 5-Jahresüberleben 30,5%. Das Überleben war damit bei einer R0-Resektion signifikant höher ($p=0,002$) als bei einer R1/R2-Resektion.

In der Literatur werden 5-Jahresüberlebensraten von 80% nach R0-Resektion sowie ein medianes Überleben von etwa 20 Monaten oder weniger bei R1/R2-Resektion beschrieben [8, 20, 46].

3.3. Tumoreröffnung und Lymphknotendisektion

Eine intraoperative Eröffnung des Tumors sollte, sofern möglich, dringlichst vermieden werden, da so einer Verschleppung von tumorhaltigem Material und Tumorzellen der Weg bereitet wird. Dies könnte unter anderem die Grundlage eines späteren Rezidivs sein [6, 36, 46, 85]. In unserem Patientengut war in 11% eine Tumoreröffnung erfolgt.

Auf eine Lymphknotenextirpation kann in der Regel verzichtet werden und sollte nur bei nachgewiesener Lymphknotenbeteiligung erfolgen, da gastrointestinale Stromatome nur selten lymphogen metastasieren bzw. die angrenzenden Lymphknoten infiltrieren [6]. Dennoch wurde sie bei uns in 24,2% durchgeführt. Zurückzuführen ist dies sicher auf fehlenden Erfahrungen mit GIST in den 90er Jahren und den damaligen chirurgischen Verfahren, die eine Lymphknotenextirpation bei Tumoren vorsahen.

4. Betrachtung der Tumorpathologie

4.1. Tumoraggressivität und abhängiges Überleben

Aus den Daten des Tumordurchmessers und der Mitosezahl (siehe Kapitel III.4.) haben wir das Tumorrisiko entsprechend der von Fletcher et al. erstellten Dignitätsbeurteilung eingeteilt [21]. Dabei sahen wir keinen Patienten mit einem sehr geringen Aggressivitätsrisiko, fünf Patienten mit einem niedrigen Risiko und 12 Patienten mit einem intermediären Risiko. In 28 Fällen (62,2%) wurden die Tumore dem hohen Aggressivitätsrisiko zugeteilt. Dieses Verteilungsmuster könnte ein weiteres Indiz dafür sein, dass wir die Patienten erst in einem späteren Tumorstadium zugewiesen bekamen. In größeren Studien wurde eine etwas ausgeglichene Verteilung beschrieben [61].

Erstaunlicherweise sahen wir in der tumoraggressivitäts-bezogenen Überlebensanalyse keine signifikanten Unterschiede der einzelnen Dignitätsabschätzungen (jeweils $p > 0,05$). Im Falle eines niedrigen Tumoraggressivitätsrisikos betrug das 5-Jahresüberleben 66,7%, bei intermediärem Aggressivitätsrisiko gar 90% und bei hohem Risiko 49,4% (siehe Kapitel III.8.5.). Wir können aufgrund der Daten unseres Patientengutes eine bessere Prognose abhängig von einer niedrigeren Dignität nicht bestätigen, wie sie in anderen Studien mit hoher Signifikanz beschrieben wurde [36, 61]. Dies könnte an unserer Patientenzahl liegen oder an dem relativ geringen Anteil an Tumoren mit niedriger Aggressivität. Allerdings sind wir trotz dieser Ergebnisse der Ansicht, dass die Dignität sehr wohl eine Auswirkung auf die Prognose hat [21].

4.2. Beteiligte Tumorarten und deren Reklassifizierung

Unter den 45 (66,7%) an einem gastrointestinalen Stromatumor erkrankten Patienten waren 30 bereits primär als GIST diagnostiziert worden. 15 (33,3%) wurden zunächst einer anderen Tumorentität zugerechnet und wurden von uns nach Durchsicht der klinischen Daten und der Nachfärbung mit CD 117 und CD 34 als GIST nachklassifiziert. Dies waren in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle Leiomyosarkome. 13 von 39 reevaluierten Leiomyosarkomen (33,3%) wurden somit als GIST kategorisiert. Wir gehen daher davon aus, dass ein ähnlicher Prozentsatz der in früheren Jahren als Leiomyosarkome diagnostizierten Tumore GIST waren. Ähnliche Ergebnisse dazu wurden von anderen postuliert [5, 47, 53, 69].

Durch die bessere Abgrenzbarkeit von GIST gegenüber anderen Weichgewebstumoren mithilfe von CD 117 wird sicher eine stringentere und effektivere Diagnostik möglich [75]. Es wird sich zeigen, ob sich dadurch gegebenenfalls die Inzidenz von gastrointestinalen Stromatumoren verändert.

5. Vergleich von Therapie und Prognosefaktoren

5.1 Therapiemöglichkeiten vor Imatinib

Obwohl gastrointestinale Stromatumore vor allem auf Chemotherapie geringe Ansprechraten zeigten, wurden doch im Rahmen von neoadjuvanten und adjuvanten Ansätzen zahlreiche Patienten, zusätzlich zur chirurgischen Resektion, die nach wie vor als Goldstandard in der Therapie von GIST gilt, chemotherapeutisch behandelt. Zum einen lag dies sicher an der Unerfahrenheit und Unwissenheit im Umgang mit gastrointestinalen Stromatumoren in den früheren Jahren, zum anderen an der Unklarheit und Unbekanntheit dieser Tumorentität [15, 66, 85]. In unserem Patientengut wurden immerhin 26% der Patienten einer Chemotherapie zugeführt (siehe Kapitel III.7.2).

Ähnlich verhielt es sich mit der Strahlentherapie. Einerseits sind die von GIST befallenen Organe des Gastrointestinaltraktes relativ strahlensensibel, andererseits gelten GIST als ziemlich strahlenresistent [71]. Dies stellt eine ungute Mischung für einen strahlentherapeutischen Ansatz dar. Trotzdem erhielten 22% unserer Patienten eine Strahlentherapie. Leider konnten hierzu die jeweiligen Dosen bzw. die chemotherapeutischen Schemata und Zyklen retrospektiv nicht mehr ermittelt werden.

5.2 Therapieempfehlung

Aufgrund der von uns erhobenen Daten sowie die Möglichkeiten der Imatinib-Therapie hinzunehmend, teilen wir die derzeit empfohlenen Therapieansätze [6, 8, 36, 87].

Nach der Diagnose eines gastrointestinalen Stromatumors und der, falls möglich, gewonnenen Biopsie steht die Frage der Resektabilität.

Sollte der Tumor resektabel sein, ist eine chirurgische Intervention die Therapie der ersten Wahl. Hierbei sollte dringend ein R0-Status angestrebt werden, da dies signifikant die Prognose verbessert. Zeigt der Tumor anschließend ein sehr niedriges oder niedriges Aggressivitätsrisiko, so ist ein vorsichtiges Zuwarten mit engen Nachkontrollen zu empfehlen. Weist der Tumor ein intermediäres oder hohes Aggressivitätsrisiko auf, so sollte der Patient einer Imatinibtherapie im Rahmen einer klinischen Studie zugeführt werden. Dabei sind 400 mg/Tag oder 800 mg/Tag in der Diskussion, wobei initial eher 400 mg/Tag als ausreichend angesehen werden [6].

Zeigt sich der Tumor als primär nicht resektabel oder konnte der Tumor operativ nicht restlos entfernt werden, so wird empfohlen, zunächst mit Imatinib neoadjuvantiv zu therapieren. Spricht der Tumor darauf an, ist zu re-evaluieren, ob nun eine restlose Resektion durchgeführt werden kann oder ob ggf. erst noch weiter mit Imatinib zu therapieren ist. Zeigt der Tumor unter Imatinib eine Progression, so ist entweder eine Dosiserhöhung zu empfehlen oder es sind andere molekularbiologische Therapiemaßnahmen im Rahmen von Studien (Sunitinib, Everolimus) sowie weitere palliative Maßnahmen zu prüfen [8, 36, 87].

5.3. Prognosefaktoren

Wichtige Prognosekriterien sind die Tumorgröße, die Mitosezahl, die Tumorlokalisierung und damit verbundene chirurgische Resektabilität und der postoperative Residualstatus [16, 47, 70, 78]. Vermutlich spielt auch die intraoperative Tumoreröffnung und die daraus resultierende mögliche Verbreitung und Streuung von Tumorzellen eine Rolle [8, 36]. Mit der Möglichkeit der molekularbiologischen Therapieansätze wie Imatinib sind die Ansprechrate, die Verträglichkeit und eventuelle Resistenzmechanismen prognostisch von großer Bedeutung [17, 84].

Außerdem ist das Vorliegen von Metastasen von entscheidender Bedeutung. Gastrointestinale Stromatumore metastasieren bevorzugt in die Peritonealhöhle und die Leber. Eine lymphogene Metastasierung gilt als selten [83].

Zusammenfassung

Gastrointestinale Stromatumore (GIST) sind mit einer Inzidenz von etwa 0,3 bis 2 Fällen pro 100000 insgesamt seltene Tumore. Dennoch stellen sie unter den Weichteilgewebstumoren des Verdauungstraktes mit 1-3% aller Malignome die häufigste Fraktion dar. Sie sind verwandt mit den Cajal-Zellen, die als GI-Schrittmacherzellen angesehen werden. GIST entstehen durch Mutationen im c-kit Protoonkogen, welches für eine mit CD 117 positiv anfärbbare Tyrosinkinase Typ III kodiert. Die daraus resultierende, unkontrollierte Aktivierung durch Phosphorylierung von Wachstumssignalen führt zum Tumorwachstum. Die Tumore werden anhand ihres Aggressivitätsrisikos, ermittelt aus Größe und Mitoserate, in sehr niedrige, niedrige, intermediäre und hohe Malignitätsrisikoklassen eingeteilt.

Wir betrachteten retrospektiv ein Patientengut von 45 Patienten aus den Jahren 1991 bis Ende 2003. 30 (66,7%) davon waren primäre GIST und 15 (33,3%), hauptsächlich Leiomyosarkome, wurden durch Klinik, Tumorpathologie und Färbeverhalten (CD 117 positiv) zu GIST re-klassifiziert. In diesem Patientengut lag ein ausgeglichenes Verhältnis unter den Geschlechtern vor bei einem mittleren Erkrankungsalter von 60,4 Jahren. Allgemeine, unspezifische klinische Symptome, unspezifische Laborwerte und Tumormarker sowie die Seltenheit des Tumors erschwerten insgesamt die Diagnosestellung.

Die weitaus häufigste Tumorlokalisation war bei uns der Magen (62,2%), gefolgt von multiplen Infiltrationen (17,8%) und dem Dünndarm (9%). Entsprechend waren die häufigsten Eingriffe Magenteilresektionen (48,9%) und Gastrektomien (8,9%). Daran schlossen sich in 17,8% der Fälle en-bloc Resektionen des Tumors und Dünndarmteilresektionen (6,7%) an. Dabei wurden 73,3% der Patienten mit kurativer Absicht und 17,8% mit palliativer Zielsetzung operiert. Eine R0-Resektion konnte bei 66,7% erzielt werden. In 11,1% der Fälle wurde jeweils ein R1- oder R2-Status erreicht. Überwiegend wurden von uns Tumore mit hohem Aggressivitätsrisiko (62,2%) gesehen. Bei einer 5-Jahresüberlebensrate von insgesamt 61,6% sahen wir als signifikantesten Prognoseparameter den Residualstatus mit einer 5-Jahresüberlebensrate von 85% bei R0-Status gegenüber 30,5% bei R1/R2-Status ($p=0,002$). Ein signifikanter Prognoseunterschied in Abhängigkeit von der Tumoraggressivität konnte von uns nicht bestätigt werden. Dennoch nehmen auch wir diesen, in anderen Studien häufig gesehenen und hoch signifikanten Unterschied an.

Literaturverzeichnis

1. Aju, T. and S. Amolak, *Role of positron emission tomographic imaging in gastrointestinal stromal tumors*. Applied Radiology Online, 2005: p. 10-17.
2. Antoch, G., et al., *Comparison of PET, CT, and dual-modality PET/CT imaging for monitoring of imatinib (STI571) therapy in patients with gastrointestinal stromal tumors*. J Nucl Med, 2004. **45**(3): p. 357-65.
3. Appelman, H.D., *Smooth muscle tumors of the gastrointestinal tract. What we know now that Stout didn't know*. Am J Surg Pathol, 1986. **10 Suppl 1**: p. 83-99.
4. Blanke, C.D. and C.L. Corless, *State-of-the art therapy for gastrointestinal stromal tumors*. Cancer Invest, 2005. **23**(3): p. 274-80.
5. Blanke, C.D., B.L. Eisenberg, and M.C. Heinrich, *Gastrointestinal stromal tumors*. Curr Treat Options Oncol, 2001. **2**(6): p. 485-91.
6. Blay, J.Y., et al., *Consensus meeting for the management of gastrointestinal stromal tumors. Report of the GIST Consensus Conference of 20-21 March 2004, under the auspices of ESMO*. Ann Oncol, 2005. **16**(4): p. 566-78.
7. Böcker, Denk, and Heinz, *Lehrbuch für Pathologie*. 2004: p. 525-526.
8. Bucher, P., et al., *An audit of surgical management of gastrointestinal stromal tumours (GIST)*. Eur J Sur Onc, 2005. **32**: p. 310-314.
9. Carney, J.A. and C.A. Stratakis, *Familial paraganglioma and gastric stromal sarcoma: a new syndrome distinct from the Carney triad*. Am J Med Genet, 2002. **108**(2): p. 132-9.
10. Comandone, A. and A. Boglione, *Biology, diagnosis and therapeutic options in gastrointestinal stromal tumours*. Minerva Chir, 2005. **60**(4): p. 197-203.
11. Connolly, E.M., E. Gaffney, and J.V. Reynolds, *Gastrointestinal stromal tumours*. Br J Surg, 2003. **90**(10): p. 1178-86.
12. Crosby, J.A., et al., *Malignant gastrointestinal stromal tumors of the small intestine: a review of 50 cases from a prospective database*. Ann Surg Oncol, 2001. **8**(1): p. 50-9.
13. D'Amato G, S.D., McAuliffe JC, Trent JC., *Update on the biology and therapy of gastrointestinal stromal tumors*. Cancer Control, 2005. **12**(1): p. 44-56.
14. de Silva, C.M. and R. Reid, *Gastrointestinal stromal tumors (GIST): C-kit mutations, CD117 expression, differential diagnosis and targeted cancer therapy with Imatinib*. Pathol Oncol Res, 2003. **9**(1): p. 13-9.

15. DeMatteo, R.P., et al., *Clinical management of gastrointestinal stromal tumors: before and after STI-571*. Hum Pathol, 2002. **33**(5): p. 466-77.
16. DeMatteo, R.P., et al., *Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival*. Ann Surg, 2000. **231**(1): p. 51-8.
17. Demetri, G.D., et al., *Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors*. N Engl J Med, 2002. **347**(7): p. 472-80.
18. Diment, J., et al., *Carney triad: case report and molecular analysis of gastric tumor*. Hum Pathol, 2005. **36**(1): p. 112-6.
19. Druker, B.J., et al., *Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia*. N Engl J Med, 2001. **344**(14): p. 1031-7.
20. Duffaud, F. and J.Y. Blay, *Gastrointestinal stromal tumors: biology and treatment*. Oncology, 2003. **65**(3): p. 187-97.
21. Fletcher, C.D., et al., *Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach*. Hum Pathol, 2002. **33**(5): p. 459-65.
22. Franquemont, D.W., *Differentiation and risk assessment of gastrointestinal stromal tumors*. Am J Clin Pathol, 1995. **103**(1): p. 41-7.
23. Füzesi, L., *Gastrointestinaler Stromatumor: Pathologie*. Viszeralchirurgie, 2003. **38**(6): p. 358-362.
24. Gibson, P.C. and K. Cooper, *CD117 (KIT): a diverse protein with selective applications in surgical pathology*. Adv Anat Pathol, 2002. **9**(1): p. 65-9.
25. Goettsch, W.G., et al., *Incidence of gastrointestinal stromal tumours is underestimated: results of a nation-wide study*. Eur J Cancer, 2005. **41**(18): p. 2868-72.
26. Golden T and S. AP, *Smooth muscle tumours of the gastrointestinal tract and retroperitoneal tissues*. Surgery, gynecology & obstetrics, 1941(43): p. 784–810.
27. Goldstein, D., et al., *Gastrointestinal stromal tumours: correlation of F-FDG gamma camera-based coincidence positron emission tomography with CT for the assessment of treatment response--an AGITG study*. Oncology, 2005. **69**(4): p. 326-32.
28. Graadt van Roggen, J.F., M.L. van Velthuysen, and P.C. Hogendoorn, *The histopathological differential diagnosis of gastrointestinal stromal tumours*. J Clin Pathol, 2001. **54**(2): p. 96-102.
29. Grimpen, F., et al., *Resistance to imatinib, low-grade FDG-avidity on PET, and acquired KIT exon 17 mutation in gastrointestinal stromal tumour*. Lancet Oncol, 2005. **6**(9): p. 724-7.
30. Gunawan, B., *Genetische Aspekte gastrointestinaler Stromatumoren*. Viszeralchirurgie, 2003. **38**(6): p. 363-365.

31. Heinicke, T., et al., *Very early detection of response to imatinib mesylate therapy of gastrointestinal stromal tumours using 18fluoro-deoxyglucose-positron emission tomography*. Anticancer Res, 2005. **25**(6C): p. 4591-4.
32. Heinrich, M.C., et al., *Inhibition of c-kit receptor tyrosine kinase activity by STI 571, a selective tyrosine kinase inhibitor*. Blood, 2000. **96**(3): p. 925-32.
33. Hersh, M.R., et al., *Imaging gastrointestinal stromal tumors*. Cancer Control, 2005. **12**(2): p. 111-5.
34. Hillemanns, M. and H. Höfler, *Aktuelle Klassifikation des gastrointestinalen Stromatumors*. Der Chirurg, 2000. **71**(11): p. 1327-1334.
35. Hohenberger, P., *Neue Konzepte der chirurgischen Therapie bei GIST*. Viszeralchirurgie, 2003. **38**(6): p. 379-386.
36. Hohenberger, P. and E. Wardelmann, *[Surgical considerations for gastrointestinal stroma tumor.]*. Chirurg, 2006. **77**(1): p. 33-40.
37. Hohenberger, P.R., Peter; Stroszczyński, Christian; Schneider, Ulrike; Hossfeld, Dieter Kurt, *Gastrointestinale Stromatumoren — Tumorentität und Therapie mit Imatinib*. Deutsches Ärzteblatt, 2003. **100**(23): p. 1612-1618.
38. Isozaki, K., et al., *Germline-activating mutation in the kinase domain of KIT gene in familial gastrointestinal stromal tumors*. Am J Pathol, 2000. **157**(5): p. 1581-5.
39. J., S., *Cell signaling by receptor tyrosine kinases*. Cell, 2000. **103**(2): p. 211-250.
40. Joensuu, H., et al., *Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor*. N Engl J Med, 2001. **344**(14): p. 1052-6.
41. Kamiyama, Y., et al., *18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography: useful technique for predicting malignant potential of gastrointestinal stromal tumors*. World J Surg, 2005. **29**(11): p. 1429-35.
42. Kindblom, L.G., et al., *Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal*. Am J Pathol, 1998. **152**(5): p. 1259-69.
43. Komuro, T., *Comparative morphology of interstitial cells of Cajal: ultrastructural characterization*. Microsc Res Tech, 1999. **47**(4): p. 267-85.
44. Komuro, T., K. Seki, and K. Horiguchi, *Ultrastructural characterization of the interstitial cells of Cajal*. Arch Histol Cytol, 1999. **62**(4): p. 295-316.
45. Langer, C., et al., *Prognostic factors influencing surgical management and outcome of gastrointestinal stromal tumours*. Br J Surg, 2003. **90**(3): p. 332-9.
46. Langer, C., et al., *GIST aus chirurgischer Sicht*. Viszeralchirurgie, 2003. **38**(6): p. 374-378.

47. Lin, S.C., et al., *Clinical manifestations and prognostic factors in patients with gastrointestinal stromal tumors*. World J Gastroenterol, 2003. **9**(12): p. 2809-12.
48. Ludolph, T., et al., [*Gastrointestinal stromal tumors (GIST). Clinical characteristics, diagnosis, and therapy in five cases*]. Med Klin (Munich), 2006. **101**(1): p. 69-74.
49. Lux, M.L., et al., *KIT extracellular and kinase domain mutations in gastrointestinal stromal tumors*. Am J Pathol, 2000. **156**(3): p. 791-5.
50. Maeda H, Y.A., Nishikawa S, Yoshinaga K, Kobayashi S, Nishi K, Nishikawa S., *Requirement of c-kit for development of intestinal pacemaker system*. Development, 1992. **116**(2): p. 369-75.
51. Matthijs van de Rijn , M.R.H.a.R.V.R., *CD34 expression by gastrointestinal tract stromal tumors*. Human Pathology, 1994. **25**(8): p. 733-845.
52. Mazur, M.T. and H.B. Clark, *Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis*. Am J Surg Pathol, 1983. **7**(6): p. 507-19.
53. Miettinen, M., et al., *Gastrointestinal stromal tumors, intramural leiomyomas, and leiomyosarcomas in the duodenum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 167 cases*. Am J Surg Pathol, 2003. **27**(5): p. 625-41.
54. Miettinen, M., J. Lasota, and L.H. Sobin, *Gastrointestinal stromal tumors of the stomach in children and young adults: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 44 cases with long-term follow-up and review of the literature*. Am J Surg Pathol, 2005. **29**(10): p. 1373-81.
55. Miettinen, M., M. Majidi, and J. Lasota, *Pathology and diagnostic criteria of gastrointestinal stromal tumors (GISTs): a review*. Eur J Cancer, 2002. **38 Suppl 5**: p. S39-51.
56. Miettinen, M., M. Sarlomo-Rikala, and J. Lasota, *Gastrointestinal stromal tumors: recent advances in understanding of their biology*. Hum Pathol, 1999. **30**(10): p. 1213-20.
57. Miettinen, M., M. Sarlomo-Rikala, and J. Lasota, *Gastrointestinal stromal tumours*. Ann Chir Gynaecol, 1998. **87**(4): p. 278-81.
58. Miettinen, M., L.H. Sobin, and J. Lasota, *Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up*. Am J Surg Pathol, 2005. **29**(1): p. 52-68.
59. Miettinen, M., L.H. Sobin, and M. Sarlomo-Rikala, *Immunohistochemical spectrum of GISTs at different sites and their differential diagnosis with a reference to CD117 (KIT)*. Mod Pathol, 2000. **13**(10): p. 1134-42.
60. Mikhael AI, B.C., Zarbo RJ, et al., *CD-34 expression in stromal tumors of the gastrointestinal tract*. App Immun, 1994(2): p. 89-93.

61. Nilsson, B., et al., *Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era--a population-based study in western Sweden*. *Cancer*, 2005. **103**(4): p. 821-9.
62. Nishida, T. and S. Hirota, *Biological and clinical review of stromal tumors in the gastrointestinal tract*. *Histol Histopathol*, 2000. **15**(4): p. 1293-301.
63. Nowain, A., et al., *Gastrointestinal stromal tumors: clinical profile, pathogenesis, treatment strategies and prognosis*. *J Gastroenterol Hepatol*, 2005. **20**(6): p. 818-24.
64. Perry, C.G., et al., *Functioning paraganglioma and gastrointestinal stromal tumor of the jejunum in three women: syndrome or coincidence*. *Am J Surg Pathol*, 2006. **30**(1): p. 42-9.
65. Pidhorecky, I., et al., *Gastrointestinal stromal tumors: current diagnosis, biologic behavior, and management*. *Ann Surg Oncol*, 2000. **7**(9): p. 705-12.
66. Pierie, J.P., et al., *The effect of surgery and grade on outcome of gastrointestinal stromal tumors*. *Arch Surg*, 2001. **136**(4): p. 383-9.
67. Plaat, B.E., et al., *Soft tissue leiomyosarcomas and malignant gastrointestinal stromal tumors: differences in clinical outcome and expression of multidrug resistance proteins*. *J Clin Oncol*, 2000. **18**(18): p. 3211-20.
68. Robinson, T., S. Kanishka, and B. Hewlett, *Gastrointestinal Stromal Tumors May Originate from a Subset of CD34-Positive Interstitial Cells of Cajal*. *Am J Pathol*, 2000. **156**(4): p. 1157-1163.
69. Rossi, C.R., et al., *Gastrointestinal stromal tumors: from a surgical to a molecular approach*. *Int J Cancer*, 2003. **107**(2): p. 171-6.
70. Rubin, B.P., *Gastrointestinal stromal tumours: an update*. *Histopathology*, 2006. **48**(1): p. 83-96.
71. Sabah, M., M. Leader, and E. Kay, *Gastrointestinal stromal tumours: An update*. *Current Diagnostic Pathology*, 2005. **11**(6): p. 400-411.
72. Sanborn, R.E. and C.D. Blanke, *Gastrointestinal stromal tumors and the evolution of targeted therapy*. *Clin Adv Hematol Oncol*, 2005. **3**(8): p. 647-57.
73. Sandrasegaran, K., et al., *Gastrointestinal stromal tumors: CT and MRI findings*. *Eur Radiol*, 2005. **15**(7): p. 1407-14.
74. Sandrasegaran, K., et al., *Gastrointestinal stromal tumors: clinical, radiologic, and pathologic features*. *AJR Am J Roentgenol*, 2005. **184**(3): p. 803-11.
75. Sarlomo-Rikala, M., et al., *CD117: a sensitive marker for gastrointestinal stromal tumors that is more specific than CD34*. *Mod Pathol*, 1998. **11**(8): p. 728-34.

76. Schlessinger, J., *Cell signaling by receptor tyrosine kinases*. Cell, 2000. **103**(2): p. 211-250.
77. Schütte, J. and G. Antoch, *Präoperative Diagnostik bei GIST*. Viszeralchirurgie, 2003. **38**(6): p. 351-404.
78. Singer, S., et al., *Prognostic value of KIT mutation type, mitotic activity, and histologic subtype in gastrointestinal stromal tumors*. J Clin Oncol, 2002. **20**(18): p. 3898-905.
79. Spiliotis, J., et al., *Smooth muscle tumors of the gastrointestinal tract. A 10-year experience*. Eur J Surg Oncol, 1992. **18**(6): p. 580-4.
80. Takayama I, H.K., Daigo Y, Mine T, Fujino MA, Ohno S., *The interstitial cells of Cajal and a gastroenteric pacemaker system*. Arch Histol Cytol., 2002 Mar. **65**(1): p. 1-26.
81. Tran, T., J.A. Davila, and H.B. El-Serag, *The epidemiology of malignant gastrointestinal stromal tumors: an analysis of 1,458 cases from 1992 to 2000*. Am J Gastroenterol, 2005. **100**(1): p. 162-8.
82. Tuveson, D.A., et al., *STI571 inactivation of the gastrointestinal stromal tumor c-KIT oncoprotein: biological and clinical implications*. Oncogene, 2001. **20**(36): p. 5054-8.
83. van der Zwan, S.M. and R.P. DeMatteo, *Gastrointestinal stromal tumor: 5 years later*. Cancer, 2005. **104**(9): p. 1781-8.
84. Van Glabbeke, M., et al., *Initial and late resistance to imatinib in advanced gastrointestinal stromal tumors are predicted by different prognostic factors: a European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Italian Sarcoma Group-Australasian Gastrointestinal Trials Group study*. J Clin Oncol, 2005. **23**(24): p. 5795-804.
85. Verreet, P.R., T.A. Clausing, and C. Schoepp, *[Principles of surgical management of stromal tumor]*. Chirurg, 2000. **71**(11): p. 1335-44.
86. Vliagoftis, H., A.S. Worobec, and D.D. Metcalfe, *The protooncogene c-kit and c-kit ligand in human disease*. J Allergy Clin Immunol, 1997. **100**(4): p. 435-40.
87. Wu, P.C., et al., *Surgical treatment of gastrointestinal stromal tumors in the imatinib (STI-571) era*. Surgery, 2003. **134**(4): p. 656-65; discussion 665-6.
88. Zalcborg, J.R., et al., *Outcome of patients with advanced gastro-intestinal stromal tumours crossing over to a daily imatinib dose of 800 mg after progression on 400 mg*. Eur J Cancer, 2005. **41**(12): p. 1751-7.

Anhang
Erfassungsparameter und deren Einteilung

1. Stammdaten

Parameter	Ggf. Auswahlmöglichkeiten
Aufnahmenummer	---
Nachname	---
Vorname	---
Geschlecht	Männlich Weiblich
Telefonnummer	---
Geburtsdatum	---
Aufnahmedatum	---
Alter bei Aufnahme	---
Entlassungsdatum	---
Hausarzt	---
Adresse (Hausarzt)	---
Telefonnummer (Hausarzt)	---

2. Präoperative Daten

a) Klinik

Parameter	Ggf. Auswahlmöglichkeiten
Zufallsbefund	1
Schmerzen/Druckgefühl	1
Blutung	1
Verdauungsprobleme	1
(Sub)Ileus	1
Gewichtsverlust	1
B-Symptomatik	1

b) Labor

Parameter	Ggf. Auswahlmöglichkeiten
Labor am (Datum)	---
Hämoglobin (g/dl)	---
Leukozyten (G/l) (norm: 4,0 – 11,0)	---

c) Tumormarker

Parameter	Ggf. Auswahlmöglichkeiten
CEA (ng/ml) (norm: <3,0)	---
CA 19/9 (U/ml) (norm: <37,0)	---
NSE (ng/ml) (norm: <12,5)	---
CA 72/4 (U/ml) (norm: <4,0)	---

d) Nebenerkrankungen

Parameter	Ggf. Auswahlmöglichkeiten
Nebenerkrankungen nach ASA	„ASA1 bis ASA5“ (nach gültiger ASA-Klassifikation)
Vorerkrankungen am GI-Trakt	1
Zweitmalignom	1

e)Präoperative Diagnostik

Parameter	Ggf. Auswahlmöglichkeiten
Gastroskopie	1
Koloskopie	1
CT	1
Tumorlokalisation aus CT	3
Lymphknoteninfiltration aus CT	1
MRT	1
Tumorlokalisation aus MRT	3
Lymphknoteninfiltration aus MRT	1
Infiltration von Nachbarstrukturen aus CT/MRT	1
Szintigrafie	1
FDG-PET	1
SUV max.	---
Präoperative Probeentnahme	1

3. Intraoperative Daten

Parameter	Ggf. Auswahlmöglichkeiten
Rezidivoperation	1
Operationsdatum	---
Operationsverfahren	„Siehe e) unter Anmerkungen“
Operationsziel	Kurativ Palliativ Unbekannt
Operationsdauer (Min)	---
Haupttumor rezidiert	1
Tumor intraoperativ eröffnet	1
Tumorinfiltration von Nachbarstrukturen gesehen	1
Lymphknotendissektion	1
Gabe Ery-Konzentrate (Blutverlust)	---

4. Liegezeiten

Parameter	Ggf. Auswahlmöglichkeiten
Präoperative Liegezeit (Tage)	---
Postoperative Intensivliegezeit (Tage)	---
Postoperative Stationsliegezeit (Tage)	---
Gesamtliegezeit (Tage)	---

Operationsassoziierte Komplikationen während der Liegezeit	Keine Subphrenischer Abszeß Wundinfektion Blutung Anastomoseninsuffizienz
--	---

5. Tumordaten

Parameter	Ggf. Auswahlmöglichkeiten
Histonummer	---
Tumorlokalisation	3
Tumorgröße	---
Dignität	Benigne Maligne Unbekannt
Resektion	Rx R0 R1 R2

6. Tumorhistologie

Parameter	Ggf. Auswahlmöglichkeiten
Mitoserate (pro xHPF)	---
KI 67 (%)	---
CD 117	2
CD 34	2
S 100	2
Myogene Marker	2
Diagnose eines GIST histologisch gesichert?	1
Primäre histologische Diagnose	4
Nachbearbeitete histologische Diagnose	4

7. Postoperative Therapie

Parameter	Ggf. Auswahlmöglichkeiten
Therapieschema	Adjuvantiv Neoadjuvantiv Keine Unbekannt
Chemotherapie	1
Radiotherapie/Hyperthermie	1
Medikamentöse Therapie mit Thyrosinkinase Inhibitoren (Imatinib)	1

8. Nachsorgedaten

Parameter	Ggf. Auswahlmöglichkeiten
Diagnosedatum (Ggf. Op-Datum)	---
Rezidiv	1
Rezidivdatum	---
Rezidivlokalisierung	3
Letztes Beobachtungsdatum	---
Beobachtungsstatus	Unter Beobachtung Tod Verloren
Verstorben	1
Todesdatum	---
Rezidivfreiheit (DFS)	---
Gesamtüberlebenszeit (OAS)	---

Anmerkungen zu den Auswahlmöglichkeiten:

- a) alle mit „1“ markierten Felder haben die Auswahlmöglichkeiten:
- ja
 - nein
 - unbekannt
- b) alle mit „2“ markierten Felder haben die Auswahlmöglichkeiten:
- positiv
 - negativ
 - unbekannt
- c) alle mit „3“ markierten Felder haben die Auswahlmöglichkeiten:
- Magen
 - Duodenum
 - Dünndarm
 - Colon
 - Rektum
 - Mesenterium
 - Multiple Infiltrationen
 - Abdomen
 - Andere Lokalisation
 - Unbekannt/Nicht beschrieben
- d) alle mit „4“ markierten Felder haben die Auswahlmöglichkeiten:
- GIST
 - Liposarkom
 - Leiomyosarkom
 - Schwannom
 - Histiocyotom
 - Rhabdomyosarkom
 - Fibrosarkom
 - unklarer mesenchymaler Tumor
 - anderer Tumor
- e) im Feld „Op-Verfahren“ gab es folgende Auswahlmöglichkeiten:
- OP nach Whipple
 - Magenteilresektion
 - Gastrektomie
 - Dünndarmteilresektion
 - Hemicolektomie rechts
 - Hemicolektomie links
 - Tiefe anteriore Resektion
 - Multiviscerale Resektion
 - Tumorreduktion
 - Tumorextirpation
 - Explorativer Eingriff
 - Unbekannt/Nicht beschrieben
- f) bei allen mit „---“ markierten Felder sind Texte (z.B. Namen), Daten oder Werte eingetragen worden

Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich hier bei meiner Doktormutter Frau PD Dr. Christiane Bruns sehr herzlich bedanken. Nicht nur für die Überlassung des Themas, sondern vor allem für die ständige und unkomplizierte Erreichbarkeit, konstruktive Kritik, ein jederzeit offenes Ohr und den angenehmen, persönlichen Umgang. Dies machte die gesamte Zusammenarbeit zu einer Freude und einem positiven Erlebnis. Vielen Dank dafür!

An zweiter Stelle danke ich ganz besonders meinen Eltern. Sie sind nicht nur der natürliche Grund für mein Dasein, sondern haben auch die äußerst schwierige Aufgabe gemeistert mir eine anständige Erziehung zukommen zu lassen.

- Meinem Vater, der mich durch seine unermüdliche Ausdauer durch die Schule brachte und mir die Liebe zum Sport zeigte.

- Ganz besonders meiner Mutter, der ich nicht nur eine ständige Umsorgung verdanke, sondern besonders, weil sie mich durch ihre Arbeit der Medizin näher brachte. Durch sie fand ich meinen Weg, den ich gerne gehen möchte.

- Und meiner Schwester, die mich lehrte meinen Kopf durchzusetzen.

Bei meinem sehr guten Freund Tim möchte ich mich herzlichst bedanken für die Möglichkeit meinem Frust Luft zu machen. Denn geteiltes Leid ist halbes Leid und geteilte Freude doppelte Freude. Vielen Dank für die gemeinsamen Erlebnisse, die Freude daran und die daraus gewachsene, tiefe Freundschaft.

Herzlichen Dank an Herrn Professor J. Diebold und Frau Dr. S. Arbogast vom Pathologischen Institut der Universität München für ihre Hilfen und Mühen bei den pathologischen Fragen und Details dieser Arbeit, sowie für die Bereitstellung des mikroskopischen Bildmaterials.

Herzlichen Dank auch an Frau Kramer und Herrn Dr. M. Hornung aus der chirurgischen Datenerfassung für die Hilfe bei Computerfragen und EDV-Angelegenheiten.

Vielen Dank an Herrn PD Dr. Marcus Schlemmer aus der medizinischen Klinik III und Herrn Wiedemann vom Tumorregister München für die Hilfe,.

Danke an alle anderen die wissend oder unwissend beteiligt waren.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Friedmann
Vornamen: Anton Josef
Geburtsdatum: 07. Juni 1979
Geburtsort: Deggendorf
Anschrift: Jörg-Tömlingerstraße 35
D-82152 Planegg
Nationalität: Deutsch

Schulische Ausbildung

1985 – 1990 Besuch der Grund- und Teilhauptschule, Planegg
1990 – 1999 Besuch des Feodor-Lynen-Gymnasiums, Planegg
Juni 1999 Abitur

Universitäre Ausbildung

1999 – 2006 Studium der Humanmedizin an der Ludwigs-Maximilians-Universität in München
März 2002 Ärztliche Vorprüfung
März 2003 1. Teil der Ärztlichen Prüfung
August 2005 2. Teil der Ärztlichen Prüfung
31. Oktober 2006 3. Teil der Ärztlichen Prüfung
08. November 2006 Erteilung der Approbation

Famulaturen
August 2003 Allgemeinchirurgie
März 2004 Allgemeinchirurgie
August 2004 Unfallchirurgie/Orthopädie
März 2005 Allgemeinmedizin

Praktisches Jahr
Oktober 2005 – Februar 2006 Abteilung für Unfall-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie am Klinikum Rosenheim
Februar 2006 – Mai 2006 Abteilung für Anästhesie, Schmerz- und Intensivmedizin am Klinikum Traunstein
Mai 2006 – Juli 2006 Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC), Department of Medicine, Manhattan, New York, USA,
Juli 2006 – September 2006 2. Medizinische Klinik am Klinikum München-Schwabing

Beruflicher Werdegang

Seit 01.01.2007 Assistenzarzt in der Abteilung für Unfallchirurgie und Orthopädie am Klinikum Landshut