

Aus dem Institut für Pathologie
des Klinikum Osnabrück
Chefarzt Prof. Dr. R. Krech
Akademisches Lehrkrankenhaus der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Gastrointestinale Stromatumoren – Eigene
Beobachtungen an fünfzehn Fällen mit
Literaturstudie zu Risikostratifizierung und aktuellen
Therapieprinzipien

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae
der Medizinischen Fakultät der

Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Vorgelegt von

Anja Elisabeth Läer, geb. Albrecht

aus Frankfurt am Main

2005

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. H. Jürgens

1. Berichterstatter: Prof.Dr. R.H. Krech

2. Berichterstatter: Prof.Dr. W. Böcker

Tag der mündlichen Prüfung: 5.10.2005

Aus dem Institut für Pathologie
des Klinikum Osnabrück
Chefarzt Prof. Dr. R. H. Krech
Referent: Prof. Dr. R. H. Krech
Koreferent: Prof. Dr. W. Böcker

ZUSAMMENFASSUNG

Gastrointestinale Stromatumoren – Eigene Beobachtungen an fünfzehn Fällen mit
Literaturstudie zu Risikostratifizierung und aktuellen Therapieprinzipien

Anja Elisabeth Läer

Bei GIST (gastrointestinalen Stromatumoren), den häufigsten mesenchymalen Tumoren des Gastrointestinaltraktes, handelt es sich um ein seltenes Krankheitsbild, das noch mit vielen Unklarheiten behaftet ist. Die vorliegende Arbeit vergleicht die Daten unseres Patientenkollektives von fünfzehn Fällen mit denen der in der Literatur veröffentlichten Studien. Außerdem werden Risikostratifizierung und aktuelle Therapieoptionen im Spiegel der Literatur beleuchtet.

Es zeigte sich, daß GIST meist bei etwa fünfzigjährigen, männlichen Patienten in Magen oder Dünndarm auftreten. Sie metastasieren in Leber und Peritoneum. Histologisch ist der spindelzellige Subtyp am häufigsten. GIST exprimieren fast immer CD 117 und Vimentin, seltener auch CD34, sm-Aktin und S100. Desmin ist normalerweise negativ. Proliferationsmarker wie Ki67 und PCNA werden als Hinweisgeber für Malignität bestimmt, wobei einige Autoren vermuten, daß GIST immer potentiell maligne sind. Risikofaktoren für schlechte Prognose sind große Tumoren mit invasivem Wachstum, nicht vollständig mögliche Resektion, viele Mitosen, epitheloide Histologie und bestimmte c-Kit-Mutationen.

In der Tumorgenese spielen Mutationen von Tyrosinkinase wie CD117 und PDGFRA eine große Rolle; diese lassen sich durch Imatinib hemmen, wodurch sich vor wenigen Jahren eine neue Therapieoption zusätzlich zur bis dahin ausschließlich operativen und rezidivträchtigen Therapie ergab. Aufgrund der neuen, teils unerforschten Therapieformen und der noch bestehenden Unklarheiten über GIST sollten Behandlungen nur im Rahmen von Studien erfolgen, um so eine weitere Therapieoptimierung zu ermöglichen.

Tag der mündlichen Prüfung: 5.10.2005

Für Mumin, Habbi und alle, die mich unterstützen

Inhaltsverzeichnis

A. Einleitung	1
B. Untersuchungsgut und Methodik.....	4
C. Ergebnisse	5
D. Diskussion	35
Definition	35
Historischer Rückblick.....	35
Epidemiologie	37
Lokalisation von Primärtumoren.....	42
Lokalisation von Metastasen	44
Tumorgröße	47
Makroskopische Morphologie	47
Mikroskopische Morphologie	48
Elektronenmikroskopische Morphologie	50
Immunhistochemie.....	51
Proliferationsmarker	61
Differentialdiagnose.....	62
Symptomatik.....	64
Diagnostik.....	65
Therapie – Operativ und adjuvant	69
Dignitätsbestimmung.....	77
Überlebensrate	84
Prognose bezüglich Überlebensrate	87
Nachsorge.....	91
E. Fazit für die Praxis	93
F. Zusammenfassung.....	96
G. Literaturverzeichnis	100

A. Einleitung

Gastrointestinale Stromatumoren (kurz GIST) sind die häufigsten mesenchymalen Tumore des Verdauungstraktes. Es handelt sich um eine seltene Tumorentität. Früher wurden sie aufgrund histomorphologischer Ähnlichkeit mit zu den Leiomyomen beziehungsweise Leiomyosarkomen gezählt, dann aber aufgrund in den achtziger Jahren elektronenmikroskopisch und immunhistochemisch nachgewiesener fehlender glattmuskulärer Differenzierung mit dem neuen Terminus GIST (gastrointestinaler Stromatumor) belegt. Im Moment sind GIST Gegenstand zahlreicher Forschungsprojekte, da sie noch viele Unklarheiten aufweisen und aufgrund neuer chemotherapeutischer Therapieoptionen das Interesse an ihnen angefacht wird.

Die histologischen Subtypen der GIST werden heute am häufigsten als spindelzellig, epitheloid und undifferenziert eingeteilt. Früher wurde von einigen Arbeitsgruppen nach histologischer Differenzierung in myogene, neurogene, bidirektionale und undifferenzierte Tumore eingeteilt.

Die Histogenese dieser Tumore ist noch unsicher. Am häufigsten wird jetzt ein Ursprung der GIST aus mesenchymalen Vorläuferzellen vermutet, die sich potentiell nervenzellartig, muskelzellartig oder mit fehlender Differenzierung entwickeln können. Zu dieser Theorie paßt, daß GIST immunhistochemisch Expression sowohl muskel- als auch

nerventypischer Marker zeigen können. Die mesenchymalen Vorläuferzellen, aus denen GIST entstehen sollen, sind auch die Ursprungszellen der interstitiellen Zellen von Cajal (ICC). Diese sind die Schrittmacher-Zellen des Gastrointestinaltraktes und steuern die Motilität. GIST und ICC haben immunhistochemische Gemeinsamkeiten, unter anderem exprimieren beide typischerweise CD117. Einige Autoren postulieren auch, daß GIST aus ICC entstehen sollen. Aufgrund dieser vermuteten Histogenese schlug eine Arbeitsgruppe die Umbenennung von GIST in gastrointestinal pacemaker tumor, kurz GIPACT vor. Eine Untergruppe von GIST oder GIPACT, die durch ihre nervenzellartigen Eigenschaften imponiert, wurde mit dem Begriff Gastrointestinaler Autonomes Nervensystem Tumor (GANT) bezeichnet. Dieser GIST-Subtyp läßt sich nur elektronenmikroskopisch vom Rest der Tumorentität differenzieren.

Neben CD117 exprimieren GIST noch zahlreiche andere immunhistochemische Marker, wobei die jeweilige Häufigkeit bei unterschiedlichen Lokalisationen des Primärtumors im Gastrointestinaltrakt variiert. Das Vorhandensein von CD117 wird heute von den meisten Autoren als *conditio sine qua non* für die Diagnose eines GIST angesehen. In den letzten Jahren zeigte sich, daß CD117 vermutlich auch bei der Tumorgenese eine entscheidende Rolle spielt: Es wurden nämlich bei GIST aktivierende Mutationen im CD117-Gen an ver-

schiedenen Loci gefunden, die teils auch in Verbindung mit besonders malignen Verläufen gebracht werden.

Bei der heterogenen Tumorgruppe der GIST fehlt bis jetzt eine einheitliche Klassifikation. Früher wurde eingeteilt in benigne Stromatome und maligne Stromasarkome sowie Borderline-Tumore. Neuerdings wird aber von vielen angenommen, daß GIST potentiell immer maligne sind und sie teilen nach Mitosenhäufigkeit und Größe des Tumors in verschiedene Risikogruppen für malignen Verlauf ein. Trotzdem zeigen auch kleine, mitosenarme Tumore relativ häufig (geschätzt in zehn Prozent der Fälle) unerwartet fatale Verläufe, so daß hier sicher noch nicht alle möglichen Einflussgrößen gefunden worden sind. Von vielen Arbeitsgruppen wurden uni- und multivariate Analysen von weiteren möglichen Einflußfaktoren durchgeführt, um anhand dieser genauere Vorhersagen über den zu erwartenden Verlauf einer GIST-Erkrankung zu gestatten.

In der vorliegenden Arbeit werden die Eigenschaften von fünfzehn Tumoren aus dem Einsendegut des Pathologischen Institutes des Klinikum Osnabrück (Chefarzt Prof. Dr. R. Krech) aus den Jahren 1999 bis 2002 analysiert und mit den in der Literatur vorliegenden Daten verglichen. Dabei wird insbesondere auf die Prognosefaktoren eingegangen, die dem Kliniker eine Vorhersage über den Verlauf der Erkrankung ermöglichen sollen.

([2], [7], [9], [10], [13], [14], [16], [17], [22], [23], [28], [31], [34], [35], [36], [38], [11], [21])

B. Untersuchungsgut und Methodik

Aus dem Einsendegut der Jahre 1999 bis 2002 des Pathologischen Institutes des Klinikum Osnabrück (Chefarzt Prof. Dr. R. Krech) wurden mit Hilfe der elektronischen Datenverarbeitung 15 Patienten mit GIST herausgesucht. Das Material bestand aus Operationspräparaten von entnommenen Organen und aus operativ gewonnenen Biopsien des Gastrointestinaltraktes.

Die Untersuchungen erfolgten in allen Fällen an formalinfixierten und paraffineingebettetem Material, teils vorher auch bereits an tiefgefrorenen Schnellschnitten. Das Material wurde HE gefärbt. Zusätzlich wurden immunhistochemische Untersuchungen mit neun unterschiedlichen monoklonalen Markern (Firma Dako) durchgeführt, die gerichtet waren gegen CD34, CD117, NSE, Pan-Cytokeratin (MNF116), Chromogranin, S100, Desmin, sm-Aktin und Vimentin.

Die Wachstumsfraktion wurde mit dem Marker Ki-67 bestimmt. Hierbei handelt es sich um einen monoklonalen Antikörper, der nukleäre Proteine proliferierender Zellen während aller Nicht-G0-Phasen des Zellzyklus erkennt. Sämtliche immunhistologischen Untersuchungen

wurden nach der APAAP-Methode (alkalische Phosphatase-anti alkalische Phosphatase) durchgeführt, wobei die Sichtbarmachung der alkalischen Phosphatase mit einer modifizierten Neufuchsinmethode erfolgte.

C. Ergebnisse

Die Merkmale der fünfzehn von 1999 bis 2002 im Institut für Pathologie des Klinikum Osnabrück (Chefarzt Prof. Dr. R. Krech) untersuchten GIST werden im Folgenden dargestellt und mit den in der Literatur vorliegenden Ergebnissen verglichen. Sämtliche beschriebenen Eigenschaften der der Arbeit zugrunde liegenden GIST sind in **Tabelle 1** zusammengefasst.

Fall	Befundnummer	Alter/Geschlecht	Lokalisation	Größe	Dignität	Präsentationsstatus	Histologie	Immunhistologie	Wachstumsfraktion Ki-67
1	E13284/99	68/m	Magen	3,5cm	Borderline	Primärtumor	spindelzellig	CD34+	fokal bis 10%
2	E19361/99	63/w	Magen	18x15x10cm	am ehest. Borderline	Primärtumor	spindelzellig	Desmin-, S-100+/-	bis 10%
3	E9177/00	57/m	Dünndarm-mesenterium	bis 13x12x5cm	maligne	Rezidiv, vorbeschr. 1997 als neurog. Sarkom	spindelzellig u. epitheloid	CD34+, S-100 heterogen+, Vimentin+*	bis 20%
4	E11337/00	57/w	Dünndarm	7x6x5cm	benigne	Primärtumor	spindelzellig	CD34, sm-Aktin, Desmin, S-100 alle negativ	nicht meßbar
5	E14569/00	70/m	Oberbauch li.	Tumor-PE 1x3cm	hochmaligne	Primärtumor	spindelzellig	CD34+, Desmin-, S-100-	bis 70%
6	E31129/00	47/m	Dünndarm	10x8x5cm	benigne	Primärtumor	spindelzellig	CD34+, Desmin-, S-100+/-	20%
7	E23363/00	43/m	Magen	2,8cm	benigne	Primärtumor	spindelzellig	CD34+, Desmin und S-100-	<10%
8	E8818/01	62/w	Magen	2,5x1,8cm	benigne	Primärtumor	spindelzellig	CD117+, Desmin-	n. u.
9	E10747/01	31/w	Magen	6,5cm	maligne	Primärtumor	spindelzellig u. epitheloid	CD117+, Desmin-, S-100+/-	80%
10**	E16992/01	77/w	Dünndarm	2x1,8x1,5cm	benigne	Primärtumor	spindelzellig	CD117+, CD34+, Desmin-, S-100+/-	<10%
11	E18649/01	32/w	Magen	6,5cm	maligne	Primärtumor	spindelzellig, ovalät (?)	CD117+, sm-Aktin+, Desmin-, S-100+/-	50%
12	E23057/01	73/m	Magen	4x3x1cm	benigne	Rezidiv	spindelzellig	Immunhistologie in Voruntersuchung	n. u.
13	E3507/02	59/w	Pankreas oder NOS	9x7,5x2,5cm	mindestens Borderline-malignität	Primärtumor	spindelzellig polygonal	CD117+, S-100+, NSE-, Chromogranin-, MNF116-	ca. 10%
14	E15886/02	54/m	Magen	5x4,5x2cm	maligne, pT1bpN0 (0/25)pMx	Primärtumor	spindelzellig	CD117+, CD34+	bis 30%
15	E16151/02	69/w	Dünndarm	14,5x8,5x9cm	maligne	Primärtumor	spindelzellig	CD117+, CD34+, Desmin-	20%

+ positiv, - negativ, +/- grenzwertig, n.u. nicht untersucht

* bei Patient 3 in Zusatzbegutachtung durch Prof. Dr. Böcker (Universität Münster) starke Vimentinpositivität, Nachweis von einer Spur sm-Aktins, alle anderen immunhistochemischen Marker einschließlich CD34 und S-100-Reaktion negativ, Mib1-Positivität unter 10%

**vergesellschaftet mit Sigma-Divertikulitis

Tabelle 1: Eigenschaften von 15 im Zeitraum von 1999 bis 2002 im Institut für Pathologie (Prof. Krech) untersuchten GIST

Unsere Patienten hatten zum Zeitpunkt der Untersuchung ein durchschnittliches Alter von 57,5 Jahren, der Median lag bei 54 (Range 31-77) Jahren. In der Literatur fanden sich ähnliche Bereiche für das Durchschnittsalter mit Bereichen von 50 bis 71 Jahren für den Altersmittelwert und 49 bis 77 für den Altersmedian (Range sechs Tage bis 94 Jahre). Aus unseren Daten und der ausgewerteten Literatur zusammengefasst, konnte man einen durchschnittlichen Mittelwert für Erkrankung an GIST bei 59 Jahren ansetzen, der ebenso ermittelte durchschnittliche Median lag bei 58 Jahren. Es ergibt sich also eine weite Spanne für das mögliche Erkrankungsalter, aber am häufigsten finden sich Erstmanifestationen von GIST in Altersbereichen zwischen 50 und 60 Jahren. Eine Auflistung der Erkrankungsalter in den verschiedenen Studien gibt **Tabelle 2**.

	un- sere 15 Pat.	[2] 200 Pat	[7] 20 Pat.*	[17] 188 Pat.	[22] 4 Pat. **	[23] 292 Pat.	[28] 18 Pat	[31] 48 Pat	[34] 9 Pat.	[35] 124 Pat.	[38] 106 Pat.	[37] 27 Pat.	[40] 55 Pat.	[3] 147 Pat.	[26] 36 Pat.	[27] 69 Pat.	[33] 48 Pat.	insge- samt (Lit. u. unsere Daten)
Median (Range)	54 (31- 77)	58 (16- 94)	52 (21- 78)	60 (17- 90)	62 (56- 72)	59- 65 *** (17- 90)	64 (37- 86)	56 (24- 84)	77 **** (42- 86)	60	49 (6d- 73a)	53 (35- 78)	59 (22- 79)	54 (18- 83)	53 (29- 69)	60 (1- 93)	56 (24- 84)	58 (6d-94a)
Mittel- wert	57,5	-	50	-	63	-	61	-	71	60	-	53	-	-	-	-	-	59

*In Studie[7] wurden nur duodenale GIST untersucht.

** In Studie[22] wurden nur Appendix-GIST untersucht.

*** unterschiedliche Mediane aufgeteilt nach verschiedenen Tumorlokalisationen

**** im Text wird bei [34] ein anderer Median angegeben (70 Jahre) als der, den ich aus den angegebenen 9 Patientenaltern errechne (77 Jahre)

Tabelle 2: Altersverteilung (in Jahren) von GIST-Patienten in unserem Patientengut und in der Literatur

In dem von uns untersuchten Patientenkollektiv fand sich eine annähernd gleichmäßige Verteilung auf beide Geschlechter mit 53,3% weiblichen und 46,7% männlichen Patienten (8 beziehungsweise 7 Patienten). Die in der Literatur veröffentlichten Studien zeigten bei ebenfalls relativ ausgeglichenen Geschlechtsverteilungen häufiger (in neun Studien) eine moderate Bevorzugung des männlichen Geschlechtes. Bei zwei Studien erkrankten Frauen häufiger. Aus allen Studien und unseren Daten zusammengerechnet findet sich ein Verhältnis der an GIST Erkrankten von 5,5:4,5=männlich:weiblich. In **Tabelle 3** sind die Geschlechtsverteilungen aufgeführt.

	unsere	[2]	[7]	[17]	[28]	[31]	[35]	[38]	[37]	[40]	[12]	[3]	[27]	[33]	Durchschnitt
	15	200	20	200	18	48	124	106	27	55	141	147	69	48	aus Lit. und uns. Daten
	Pat.	Pat.	Pat.	Pat.	Pat.	Pat.	Pat.	Pat.	Pat.	Pat.	Pat.	Pat.	Pat.	Pat.	
männlich	47%	56%	40%	58%	67%	56%	59%	58%	44%	55%	62%	57%	58%	56%	55%
weiblich	53%	44%	60%	42%	33%	44%	41%	42%	56%	45%	38%	44%	42%	44%	45%

**Tabelle 3: Geschlechtsverteilung von GIST bei unseren Patienten und in der Literatur
(Kommazahlen gerundet)**

Am häufigsten waren die GIST in dem von uns untersuchten Patientengut im Magen zu finden. Hier traten 53,3% der GIST auf. In den Quellen fanden sich Primärtumorlokalisationen im Magen zwischen 34,9 und 77,8% und der Magen war immer das Organ mit den meisten Primärtumormanifestationen. Der Dünndarm ist das am zweithäufigsten befallene Organ. In unserem Studienkollektiv waren 26,7% der Primärtumore im Dünndarm lokalisiert, in der Literatur fanden sich Häufigkeiten zwischen 16,1 und 39,1%. Nur in einer Studie waren Erstmanifestationen im Rektum häufiger als im Dünndarm ([23]). Einer unserer Patienten hatte ein GIST, das makroskopisch im Pankreas lokalisiert war. Eine Primärtumorlokalisation im Pankreas ist in der vorliegenden Literatur bis jetzt nie beschrieben worden. Möglich wäre hier ein doch duodenaler Ursprung mit Tumordinfiltration in die Bauchspeicheldrüse. Das wird durch die Tatsache unterstützt, daß aus diesem Tumor laut vorliegenden Befunden nur eine Biopsie entnommen wurde, also anscheinend ein fortgeschrittenes und nicht mehr operativ kurativ therapierbares Tumorleiden vorlag. Der Tumor wurde auch als NOS (not otherwise specified) eingeordnet. Dickdarm und Mastdarm wurden in einigen Studien mit einer zusammengefassten Häufigkeit angegeben, andere Studien unterteilen in Kolon und Rektum. Insgesamt finden sich für diese Organe anteilige Häufigkeiten zwischen 5,6% und 31,1%. Relativ selten treten GIST im Ösophagus auf. In den meisten Studien machten die ösophagealen

GIST einen Anteil von 1-5,5% aus, nur eine Untersuchung fand eine wesentlich höhere Häufigkeit mit 23,6%. Noch seltener sind primäre Manifestationen von GIST in Appendix (vier beschriebene Fälle [22]), Netz, Diaphragma und Mesenterium. Gelegentlich sind GIST zum Zeitpunkt der Diagnose schon so groß und so sehr in die Umgebung infiltriert, daß eine Zuordnung des Tumors zu einem Primärorgan nicht mehr möglich ist. Dies war bei einem unserer Patienten (siehe Tabelle 1, Pat. Nr. 5) der Fall. Bei einem anderen Patienten (Nr.3) fand sich ein Tumorrezidiv, das im Dünndarmmesenterium lokalisiert war. Über die Lokalisation des dazu gehörigen Primärtumors liegen keine Informationen vor. Die genauen Angaben für die unterschiedlichen Lokalisationen der GIST sind in **Tabelle 4** aufgelistet.

	Magen	Dünndarm	Kolon	Rektum	Pankreas bzw. NOS	Ösophagus	andere
unsere 15 Patienten	53,3%	26,7%	-	-	6,7%	-	13,3%
[2]/ 200 Patienten	39,0%	32,0%	5,0%	10,0%	-	1,0%	8,0%
[16]/ 65 Patienten	64,1%	24,6%	10,8%		-	-	-
[17]/ 188 Patienten	42,0%	22,3%	10,1%	13,3%	-	5,3%	6,9%
[22]/ 4 Patienten	-	-	-	-	-	-	100%
[23]/ 292 Patienten	34,9%	20,5%	6,8%	24,3%	-	5,5%	7,9%
[28]/ 18 Patienten	67%	27%	5,6%	-	-	-	0%
[34]/ 9 Patienten	77,8%	22,2%	-	-	-	-	0%
[35]/ 124 Patienten	76,7%	16,1%	6,4%		-	0,8%	0%
[38]/ 106 Patienten	35,0%	31,1%	10,4%		-	23,6%	0%
[37]/ 23 Patienten	47,8%	39,1%	4,3%	4,3%	-	-	4,3%
[40]/ 55 Patienten	53,0%	33,0%	4,0%	5%	-	5%	0%

Tabelle 4: Häufigkeit von Primärtumor-GIST bei unseren Patienten und in der Literatur

Als selten mit Prozentanteilen von maximal 7,9% wurden beschrieben GIST unklaren Ursprungs und GIST-Lokalisationen in Netz, Diaphragma, Appendix (nur eine Fallbeschreibung mit vier Tumoren [22]) und Mesenterium (in [2], [17], [23], [37]).

Die Größe der Primärtumore lag bei unseren Patienten zwischen 2 und 18cm, durchschnittlich bei 7,5cm. Die malignen Tumore waren mit einem größten Durchmesser von 9,1cm deutlich größer als die benignen mit durchschnittlich 3,6cm. Kein deutlicher Unterschied war zu den Borderline-Tumoren zu verzeichnen, die durchschnittlich 10,1cm als größten Durchmesser aufwiesen. In der Literatur fanden sich nur wenige Angaben über die Größe der untersuchten Tumore. Übereinstimmend wurde jedoch gesagt, daß maligne Tumore größere durchschnittliche Durchmesser aufweisen. Es wurden Primärtumorgrößen zwischen 0,5 bis 30cm beschrieben, teils war eine Größenbestimmung aufgrund von unvollständiger Resektion nicht möglich. Zusammengefaßt sind die Durchschnittsgrößen in **Tabelle 5** dargestellt.

	unsere 15 Pat.	[2] 200 Pat*	[7] 20 Pat.**	[28] 18 Pat.	[31] 48 Pat	[34] 9 Pat.	[38] 106 Pat.	[27] 69 Pat.	[33] 48 Pat.
benigne Tumore	3,6	-	3,2	1,9	10,0 (2-30)	2,5-9,5	0,5-30,0	7,9 (1,8-25)	10 (2-20)
maligne Tumore	9,1	18%<5cm, 73%>5cm, 10% unbekannt	7,5	12,7					
Borderline-Tumore	10,1	-	-	3,0					

*nur maligne Tumore untersucht, unbekante TumorgroÙe bei nicht vollständig möglicher Resektion

**nur duodenale Tumoren untersucht

Tabelle 5: durchschnittliche GroÙe von benignen beziehungsweise malignen GIST bei unseren Patienten und in der Literatur (angegeben als groÙter Durchmesser des Primärtumors in cm)

Die Dignität der GIST war bei unserem Kollektiv ausgeglichen verteilt: Es fanden sich jeweils 40% benigne und maligne Tumore, und 20% wurden in die Borderline-Fraktion eingeordnet. Wenn in den Studien nicht von vornherein eine nur maligne oder nur benigne Tumorsammlung untersucht wurde, fanden sich meistens mehr maligne bzw. Borderline Tumore, die Prozentanteile für diese Gruppen lagen zwischen 70 und 82%. Nur eine Studie beschrieb eine genaue Halb-Halb-Verteilung auf die jeweilige Dignität ([7]) und in einer Fallbeschreibung von vier Appendix-GIST waren alle vier Tumore benigne. **Tabelle 6** enthält die genauen Zahlen für die Dignitätsverteilung in den einzelnen Studien.

	unsere 15 Pat.	[2] 200 Pat*	[7] 20 Pat.**	[16] 65 Pat.	[22] 4 Pat.***	[28] 18 Pat	[31] 48 Pat	[37] 27 Pat.
benigne Tumore	40%	-	50%	18%	100%	28%	21%	30%
maligne Tumore	40%	100%	50%	82%	-	67%	58%	70%
Borderline- Tumore	20%	-	-		-	6%	21%	-

*nur maligne Tumoren untersucht

**nur duodenale Tumoren untersucht

***nur Appendix-Tumoren untersucht

Tabelle 6: Dignitätsverteilung in den verschiedenen Studien und bei unserem Patientenkollektiv

Voraussagen über die Dignität eines GIST zu treffen ist insgesamt schwierig, und oft ist trotz einer Kombination der Daten aus Klinik, Makroskopie und Histologie keine hundertprozentige Vorhersage möglich. Das Vorhandensein von Metastasen ist eines der wenigen sicheren Malignitätskriterien. Metastasen sind am häufigsten der Leber zu finden, gefolgt vom Peritoneum. In einer Studie fand sich mehr peritoneale Metastasierung als hepatische ([35]). Selten sind Metastasen in Lymphknoten, Knochen und Retroperitoneum mit Häufigkeitsangaben von maximal 15%. Gelegentlich wird eine pulmonale Metastierung erwähnt. In **Tabelle 7** sind die verschiedenen Häufigkeiten für die Metastasierung in unterschiedliche Regionen aufgeführt.

	Leber	Peritoneum	Lymphknoten	Knochen	Retroperitoneum
[2]/ 94/200 Patienten*	65%	21%	6%	6%	-
[7]/ 10/20 Patienten**	40%	15%	10%	15%	10%
[16]/ 13/78 Patienten	53%	39%	8%	-	-
[28]/ 6/18 Patienten	100%	-	-	-	-
[35]/11/124 Patienten	27%	73%	-	9%	-

Prozentzahlen addieren sich teilweise zu mehr als Hundert, weil Patienten, die an mehr als einem Ort Metastasen aufwiesen, für beide Orte aufgeführt werden.

*nur maligne Tumore untersucht

**nur duodenale Tumore untersucht

Tabelle 7: Häufigkeit von Lokalisationen von Metastasen aus der Literatur zusammengefasst (jeweils Zahl der metastasierten Tumore und Gesamtzahl der Tumore angegeben)

Makroskopisch imponierten die GIST bei unseren Patienten als ein- oder mehrknotige, teils lobulierte oder wirbelige Tumoren. Oft waren sie glatt begrenzt. Die Farbe der Schnittfläche variierte von weiß über grau-weiß, beige, bräunlich bis zu grau-rötlich. Gelegentlich fand sich die Schnittfläche glänzend oder bröckelig. Die Konsistenz fand sich teils derb, teils weich, einmal auch mit zystischen Arealen. Einige Tumore zeigten Einblutungen oder Nekrosen. Einmal wurde ein exulzierendes Wachstum beschrieben.

In der Literatur werden GIST als normalerweise gut abgegrenzte, feste Knoten beschrieben. Teils finden sich auch multinoduläre Wachstumsformen. Die Tumore sind üblicherweise in der Tunica muscularis propria und submucosa lokalisiert, gelegentlich findet sich auch ein größtenteils extramurales Wachstum. Bei großen intramuralen Tumoren sind auch Schleimhautulzerationen möglich. Auch ein Auftreten in mehreren Organen parallel wurde beschrieben. Die Schnittfläche war glatt, teils auch körnig, zystisch degeneriert oder mit Einblutungen oder Nekrosen. Üblicherweise kann anhand der Makroskopie keine Aussage über die Dignität der Tumoren gemacht werden, außer wenn infiltrierendes Wachstum oder Metastasen sichtbar sind ([9], [22], [37]).

Histologisch werden GIST in den meisten Studien in zwei große Gruppen unterteilt: Zum einen die epitheloidzelligen und zum anderen die spindelzelligen Tumore. Spindelzellige GIST sind die weitaus geläufi-

gere Variante, in den Studien werden Häufigkeiten zwischen 30 und 75% angegeben. Seltener sind epitheloide Zellanordnungen, die für 5 bis 43% der GIST beschrieben werden. Außerdem gibt es noch Mischformen von epitheloid und spindelzellig, es finden sich hierfür Häufigkeiten zwischen 8 und 27%. In einigen Studien wird noch weiter unterteilt und es werden weitere Gruppen benannt, zum Beispiel „spindel- und sternförmig“, „palisadenartig“ und „bizarr“ ([34], [38], [37]). In unserem fünfzehnköpfigen Patientenkollektiv fanden sich auch (wie in der Literatur) am häufigsten spindelzellige GIST mit 73% (elf Patienten). Mischformen aus spindelzellig und epitheloid waren 13% (zwei Patienten) der untersuchten GIST und je 7% (je ein Patient) wurden als spindelzellig-ovalär beziehungsweise spindelzellig-polygonal beschrieben. Im Vergleich sind die unterschiedlichen Häufigkeiten der Histologie-Subtypen in **Tabelle 8** aufgelistet.

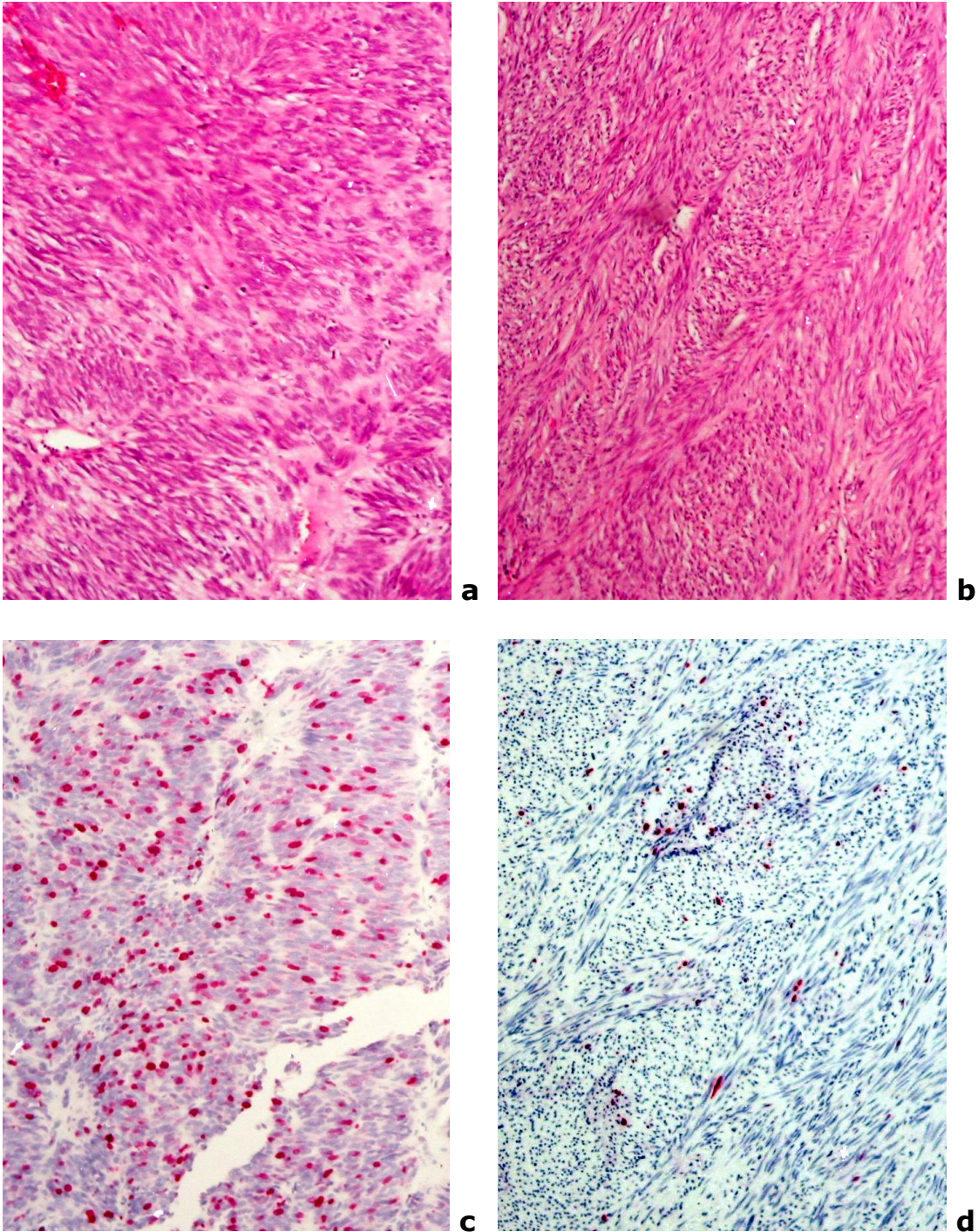
	unsere 15 Pat.	[7] 20 Pat.*	[16] 65 Pat.	[22] 4 Pat.**	[31] 48 Pat	[34] 9 Pat.	[38] 106 Pat.	[37] 27 Pat.	[33] 48 Pat.
epitheloid	-	5%	43,1%	-	6,3%	22,2%	7,5%	-	6,3%
spindelzellig	80,0%	70%	30,8%	100%	66.6%	22,2%	74,5%	29,6%	66,7%
gemischt	13,3%	25%	26.2%	-	27,1%	22,2%	8,4%	-	27,1%
spindelzellig ovalär	6,7%	-	-	-	-	-	-	-	-
klein, spindel- und sternförmig	-	-	-	-	-	33,3%	-	-	-
palisaden- artig	-	-	-	-	-	-	9,0%	-	-
bizarrr	-	-	-	-	-	-	-	70,4%	-

*In Studie[7] wurden nur duodenale GIST untersucht.

** In Studie [22] wurden nur Appendix-GIST untersucht.

Tabelle 8: Histologie bei unseren Tumoren und in der Literatur

Je nach Dignität der von uns untersuchten GIST fanden sich unterschiedlich häufig oder auch gar nicht Mitosen, Kerngrößenschwankungen und Kernpleomorphie mit teils hyper-, teils hypochromatischen Kernen. Die Kerne wurden einmal bei spindelzelligem GIST als teils lang und zigarrenförmig, teils als ovoid beschrieben. Gelegentlich fanden sich prominente Nukleolen, lockeres Kernchromatin oder perinukleäre Aufhellungen. Bei einigen Tumoren fanden sich regressive Veränderungen in Form von Ödem oder Nekrosen, diese auch hämorrhagisch. Zwei spindelzellige Tumoren zeigten eine bastmattenartige Durchflechtung der Tumorzellen. Bei einigen GIST war die Oberfläche exulzeriert oder erodiert, teils auch herdförmig mehrere Exulzerationen. Einmal fanden sich in einem Magen-GIST in der Lamina propria eingestreute Lymphfollikel. Ein anderes Mal wurde amorphes, eosinophiles, PAS-positives Material zwischen den Tumorzellen beschrieben oder eine myxoide Stromaauflockerung. . Bei einem Tumor fanden sich zwischen den Zellen spaltartige Hohlräume. Ein Tumor zeigt eine kapselartige Begrenzung. Exemplarisch sind auf **Bildtafel 1** die Histologie eines benignen und eines malignen GIST gezeigt sowie auf **Bildtafel 2** die bei uns gefundenen Subtypen spindelzellig und spindelzellig-ovalär.



Bildtafel 1

Histologische Schnitte eines hochmalignen beziehungsweise eines benignen GIST in Hämatoxylin-Eosin-Färbung (**a** und **b**) (Vergrößerung 1:180). Der hochmaligne GIST hat einen Ki67-Index von bis 70%, der benigne von <10% (**c** und **d**) (Vergrößerung 1:180). Hochmaligner Tumor von Patient 5 (70 Jahre, männlich), benigner Tumor von Patient 7 (43 Jahre, männlich).

In der Literatur hatten die spindelzelligen GIST längliche, in Wirbeln angeordnete Zellen mit langen Kernen, die epitheloiden GIST relativ große, rundliche Zellen, die von Interzellulärschubstanz umgeben waren. Beschrieben wurde ein eosinophiles Zytoplasma, das teilweise eine Vakuolisierung aufwies. Extrazellulär traten runde eosinophile Kollagenklümpchen auf, die „skeinoid fibers“ genannt wurden. Teils fand sich myxoides Stroma. ([9], [13], [22], [28], [31], [34], [38], [37], [11])

Unsere GIST wurden nicht elektronenmikroskopisch untersucht. In Studien, die dies durchführten erscheinen die Zellen der GIST rund bis oval, zusammenhängend mit reichlich Mitochondrien, prominenten Golgi-Apparaten und teils mit amorphem granulären Material in erweiterten Zisternen des rauhen endoplasmatischen Retikulums. Die Zellen sind aneinander gebunden durch schlecht entwickelte, synapsenartige Zellverbindungen. In vielen Zellen findet sich pinozytische Aktivität. Teils ist eine - wenn auch nicht kontinuierliche - Basalmembran vorhanden. Aufgrund eines teilweise lichtmikroskopisch nachweisbaren myxoiden, stromalen Hintergrundes wurden GIST auch mit Schwann`schen Zellen verglichen, was sich aber elektronenmikroskopisch nicht bestätigte. Die Zellen zeigen vielmehr einen primitiven mesenchymalen Phänotyp wie bei unreifen glattmuskulären Zellen. ([34],[37]) Da elektronenmikroskopisch eine Differenzierung wie im autonomen Nervensystem des Darmes nachgewiesen

werden konnte, wurde der Begriff gastrointestinaler autonomes Nervensystem Tumor (GANT) und Plexosarkom geprägt (siehe unten). Eine glattmuskuläre Differenzierung war zumindest nicht vollständig nachweisbar. Ultrastrukturell sind GIST-Zellen und die interstitiellen Zellen von Cajal einander ähnlich. ([9],[16],[28],[31],[34],[38],[37]) Die in unserer Studie bei den einzelnen Patienten untersuchten immunhistochemischen Marker sind im Einzelnen in **Tabelle 9** dargestellt. Es ist anzumerken, daß nicht bei jedem der fünfzehn Studienpatienten sämtliche der im Folgenden erwähnten Marker untersucht wurden.

Fall	Befundnummer	CD117	CD34	Desmin	S-100	Vimentin	sm-Aktin	NSE	Chromogranin	MNF
1	E13284/99	n	+	n	n	n	n	n	n	n
2	E19361/99	n	n	-	+/-	n	n	n	n	n
3*	E9177/00	n	+	n	heterogen	+	n	n	n	n
4	E11337/00	n	-	-	-	n	-	n	n	
5	E14569/00	n	+	-	-	n	n	n	n	n
6	E31129/00	n	+	-	+/-	n	n	n	n	n
7	E23363/00	n	+	-	-	n	n	n	n	n
8	E8818/01	+	n	-	n	n	n	n	n	n
9	E10747/01	+	n	-	+/-	n	n	n	n	n
10**	E16992/01	+	+	-	+/-	n	n	n	n	n
11	E18649/01	+	n	-	+/-	n	n	n	n	n
12	E23057/01	n	n	n	n	n	n	n	n	n
13	E3507/02	+	n	n	+	n	n	-	-	-
14	E15886/02	+	+	n	n	n	n	n	n	n
15	E16151/02	+	+	-	n	n	n	n	n	n

+ positiv, - negativ, +/- grenzwertig, n nicht untersucht

* bei Patient 3 in Zusatzbegutachtung durch Prof. Dr. Böcker (Universität Münster) starke Vimentinpositivität, Nachweis von einer Spur sm-Aktins, alle anderen immunhistochemischen Marker einschließlich CD34 und S-100-Reaktion negativ, Mib1-Positivität (= Ki67) unter 10%

**vergesellschaftet mit Sigma-Divertikulitis

Tabelle 9: Immunhistochemische Anfärbarkeit der GIST-Zellen bei unseren Patienten

Der wichtigste Marker für die GIST in der Immunhistochemie ist CD117, heute wird in den meisten Studien CD117-Positivität als Definitionskriterium für einen gastrointestinalen Stromatumor angesehen. Bei uns wurde ab 2001 auf CD117-Positivität untersucht, und auch bei uns fand sich bei allen diesbezüglich untersuchten Tumoren CD117 nachweisbar. In der Literatur waren 89 bis 100% CD117-Reaktivität zu verzeichnen.

Schon deutlich unterschiedlichere Zahlenangaben sind für CD34-Reaktivität veröffentlicht: Die Häufigkeit schwankt zwischen 47 und 100%. Hierbei scheinen sowohl die unterschiedliche Lokalisation der Tumore als auch die unterschiedlichen Anteile der verschiedenen Dignitätsgruppen in den Studienkollektiven eine mitentscheidende Rolle zu spielen. So beschreiben [22] und [23], daß sich im Rektum und Ösophagus hohe Anfärbbarkeiten für CD34 finden, im Dünndarm niedrige. [37] berichtet von einer komplett fehlenden Anfärbbarkeit für benigne GIST mit CD34-Antikörpern, wohingegen die malignen GIST zu 73% anfärbbar waren. Bei uns fand sich 89% CD34-Positivität.

Bei den mesenchymalen Geweben entstammenden GIST findet sich natürlich ebenfalls sehr häufig Reaktivität für Vimentin (einem Marker für mesenchymale Gewebe). Hier wurde Positivität für 93 und 100% angegeben, nur in einem sehr kleinen Studienkollektiv mit drei Patienten/ vier Tumoren (ein Doppel-GIST) in [13] fand sich eine ledig-

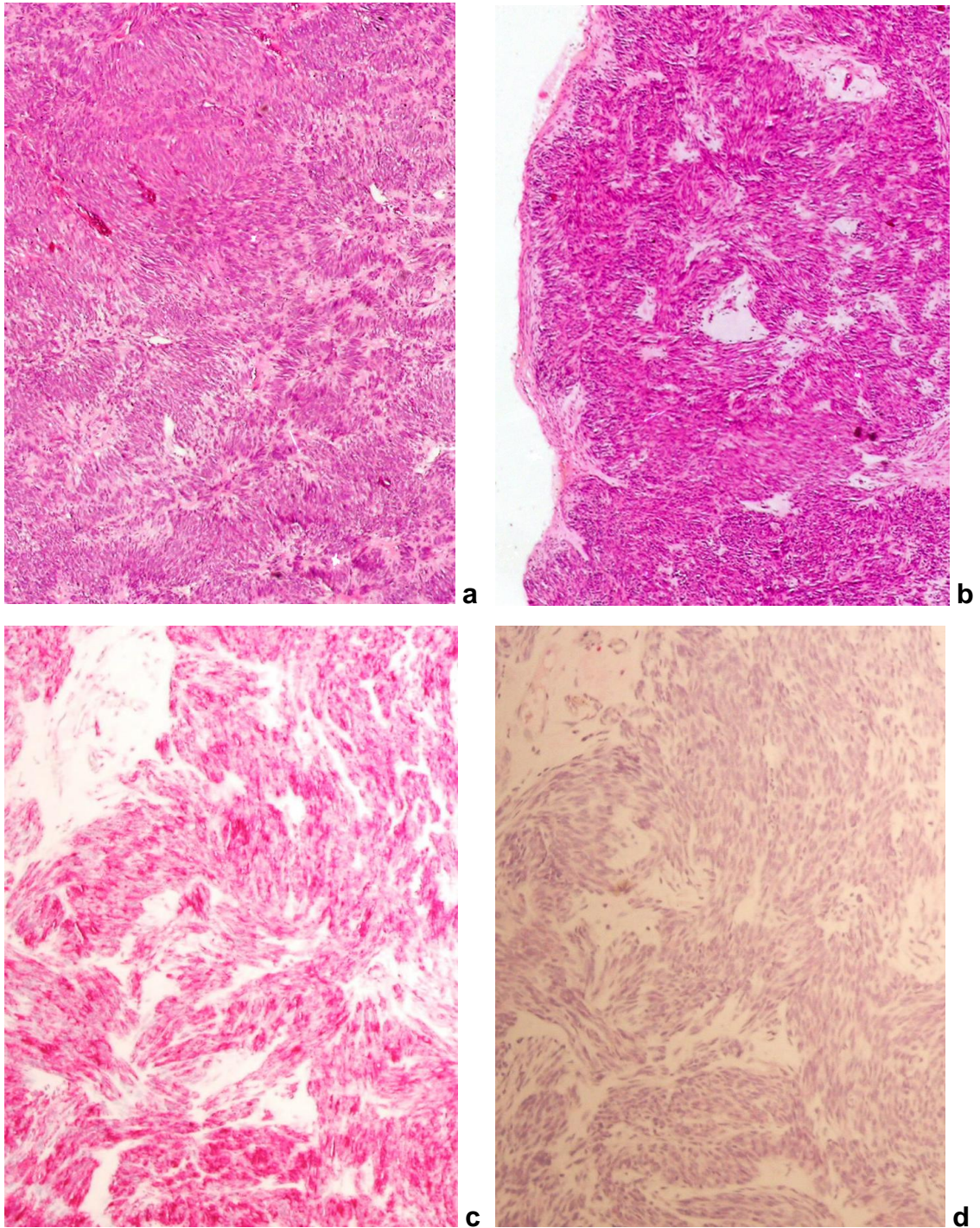
lich fünfzigprozentige Anfärbarkeit. Bei uns wurde nur ein Patient auf Vimentinreaktivität untersucht, der entsprechende Tumor war positiv.

Auf sm-Aktin-Positivität wurden zwei unserer Patienten getestet, einer war positiv, der andere negativ. Ähnlich unentschieden ist das Verhältnis in der Literatur mit Angaben zur sm-Aktin-Positivität zwischen 0 und 89%. Auch für diesen Marker ist eine Lokalisationsabhängigkeit beschrieben mit häufiger Reaktivität im Dünndarm (47%) und seltener in Rektum und Ösophagus (10-13%) [23]. Somit ist die Häufigkeit für die Positivität für CD34 und sm-Aktin umgekehrt proportional. Die Gründe hierfür sind unklar.

S100 ist ebenfalls ein Marker, für den sehr unterschiedliche Reaktivitäten beschrieben wurden. In der Literatur finden sich Zahlen zwischen 0 und 73%. Hier scheint einer der Gründe für die verschiedenen Häufigkeiten die Uneinheitlichkeit der Einschlusskriterien zu sein: Es werden hohe S100-Positivitäten angegeben, dazu jedoch vermerkt, daß meistens nur eine schwache Positivität vorlag (zum Beispiel in [28]). Eventuell wurden in anderen Studien nur hochpositive S100-Reaktivitäten mit angegeben und dadurch kommen die entsprechend niedrigeren Zahlen zustande. Bei uns war von zehn auf diesen Marker untersuchten GIST ein Tumor eindeutig S100 positiv, einer war heterogen positiv, und fünf waren grenzwertig. Drei Tumore zeigten keine S100-Reaktivität.

Auf Desmin fand sich bei uns bei zehn untersuchten Tumoren kein Mal eine Reaktivität. Ähnliche Daten sind auch in der Literatur veröffentlicht; mehrere Studien verzeichnen ebenfalls eine nie vorhandene Reaktivität, und in anderen Studien liegt eine von 2 bis maximal 33% reichende Reaktivität vor.

Gelegentlich wurden sowohl in unserem Studienkollektiv als auch bei den in der Literatur veröffentlichten Tumoren noch weitere immunhistochemische Marker untersucht. Hierzu zählt zum Beispiel NSE mit 50-56% Positivität in [13] und [28], bei uns ein untersuchter Tumor mit fehlender Nachweisbarkeit oder das in [16] in 71% der Fälle positive PGP9,5, das bei uns nie untersucht wurde. Einer unserer GIST wurde noch auf Chromogranin und MNF116 untersucht, es fand sich keine Reaktivität. Nur fehlende Anfärbbarkeiten sind ebenfalls für Kollagen Typ IV, epitheliales Membranantigen, Keratin, Neurofilament, CD56, Synaptophysin, MNF116 und Chromogranin in der Literatur beschrieben. All diese Marker wurden aber nur selten untersucht. Die Immunhistochemie von GIST bei unseren Patienten und in der Literatur im Vergleich zeigt **Tabelle 10**. Auf **Bildtafel 2** sind immunhistochemische Färbungen auf CD117 (hochpositiv) und Desmin (negativ) exemplarisch für unser Patientenkollektiv dargestellt.



Bildtafel 2

Histologische Subtypen von GIST aus unserem Patientenkollektiv: Spindelzellig (**a**) und spindelzellig-ovalär (**b**) (in HE-Färbung, Vergrößerung 1:180); GIST sind normalerweise CD117 positiv (Bild **c**) und Desmin negativ (Bild **d**) (Vergrößerung 1:180). Bild **a** von Patient 5 (70 Jahre, männlich), Bild **b-d** von Patient 11 (32 Jahre, weiblich).

	unse- re 15 Pat.	[7] ¹ (15 Pat.)	[9] (43 Pat.)	[10] (49 Pat.)	[13] ⁽⁴⁾ Tumore bei 3 Pat.)	[16] (78 Pat.)	[17] (200 Pat.)	[22] ² (4 Pat.)	[23] (292 Pat.)	[28] (18 Pat.)	[31] (48 Pat.)	[34] ⁵ (9 Pat.)	[35] (124 Pat.)	[38] (106 Pat.)	[37] (27 Pat.)
CD117	100%	n	n	94%	n	100%	100%	100%	100%	n	100%	n	89%	69%	100%
CD34	89%	47% (diffus)	n	82%	75%	72%	74%	100%	47- 100% ³	89%	79%	n	87%	69%	52%
Desmin	0%	0%	16%	n	0%	0%	2%	0%	0- 19% ³	22% ⁴	3% (fokal)	22%	n	n	33%
S100	10% (+10% heterogen)	73% (fokal)	5%	n	0%	0%	20%	0%	0- 15% ³	72% ⁴	0%	0%	11%	n	19%
Vimentin	100%	100%	n	n	50%	100%	n	n	n	n	n	100%	n	n	93%
sm-Aktin	50%	0%	84%	n	25%	15%	41%	0%	10- 57% ³	39% ⁴	50% (fokal)	89%	19%	n	85%

n nicht untersucht, fehlende Antärbarkeit fand sich in einzelnen Studien für Kollagen Typ IV, epitheliales Membranantigen, Keratin, Neurofilament, CD56, Synaptophysin, MNF-116, Chromogranin, PGP9.5 undNSE hatten in drei Studien Anfärbarkeiten von 50-71%

¹nur duodenale GIST untersucht

²nur Appendix-GIST untersucht

³die Häufigkeit variierte hier lokalisationsabhängig, im Rektum und Ösophagus war eine hohe Expression von CD34 und niedrige Expression von sm-Aktin zu verzeichnen, im Dünndarm verhielt es sich umgekehrt; Desmin war hauptsächlich in GIST des Ösophagus und Netzes/Mesenteriums zu finden, ansonsten selten; S100 war im Dünndarm bei ca. 15% aller GIST nachweisbar, ansonsten im Magen selten und sonst gar nicht

⁴ jeweils meistens nur schwach positiv

⁵ es wurden speziell Tumore mit prominenter myxoider Matrix untersucht

Tabelle 10 : Immunhistochemische Anfärbarkeit von GIST bei unseren Patienten und in der Literatur (Prozentanteil der anfärbbaren GIST von allen untersuchten GIST)

Auch auf das Vorhandensein von Proliferationsmarkern wurden unsere GIST untersucht. Es wurde ausschließlich Ki67 benutzt. Hier fand sich für die benignen GIST eine Positivität von kleiner 10%, bei den Borderline-Tumoren 10% und bei den malignen Tumoren deutlich höher mit 40% (Range von 20 bis 80%). Auf **Bildtafel 1** sind hochpositive beziehungsweise fast negative Ki67-Anfärbungen bei einem malignem und einem benignem GIST dargestellt. In der Literatur finden sich nur schlecht vergleichbare Angaben, da die Zahlen teils nicht getrennt nach Dignität aufgeführt werden. Es gibt eine Studie ([7]), die den Ki67-Index für benigne und maligne Tumore getrennt mit 18 beziehungsweise 20% angibt, also einem nicht signifikanten und deshalb zur Prognosevoraussage nicht verwendbaren Unterschied. In [37] ist der Unterschied zwischen benignen Tumoren mit einem Ki67-Index von 0-3% und malignen Tumoren mit Ki67-Index bis 60% wesentlich deutlicher. Für PCNA ist ebenfalls in [7] eine große Streuung und Überlappung der Färbereiche für benigne und maligne GIST (16 beziehungsweise 39%) beschrieben, so daß sich keine prognostische Aussage treffen lässt. Die Daten aus der Literatur bezüglich Proliferationsmarkern im Vergleich mit unseren Ergebnissen finden sich in **Tabelle 11**.

	unsere 15 Pat.	[7] * (15 Pat.)	[20] (17 Pat.)	[38] (106 Pat.)	[37] (27 Pat.)
PCNA benigne	n	16,1 (0,2-75,4)	n	n	n
PCNA maligne	n	39,3 (2,5-75)	n	n	n
Ki67 benigne	<10 (0-20)	18,2 (0,2-45,4)	n	48% positiv	0-3
Ki67 Borderline	10 (10)	k	n		n
Ki67 maligne	40 (20-80)	20,3 (0,3 -80,2)	23% positiv **		bis 60
p53 benigne	n	n		47% positiv	n
p53 maligne	n	n	29% positiv**		n

n nicht untersucht, k keine solchen Patienten in der Studie

*nur duodenale GIST untersucht

** positiv wurden GIST mit per Ki67 oder p53 in 20% oder mehr angefärbten Zellen angesehen

Tabelle 11: Proliferationsmarker-Positivität bei unseren Patienten und in der Literatur in Prozent

D. Diskussion

Definition

Gastrointestinale Stromatumoren (GIST) sind mesenchymale, spindel- oder epitheloidzellige, gelegentlich auch pleomorphe Tumoren des Gastrointestinaltraktes, die meistens CD117 positiv sind. Sie sind sehr selten. Die meisten mesenchymalen gastrointestinalen Tumore sind GIST.

Historischer Rückblick

Früher wurden mesenchymale Tumore des Gastrointestinaltraktes als glattmuskuläre Tumoren eingestuft, also zum Beispiel Leiomyosarkome, Leiomyome und Leiomyoblastome oder als Nervenscheidentumore, also zum Beispiel Schwannome. In den sechziger Jahren des vorigen Jahrhunderts durchgeführte elektronenmikroskopische Studien zeigten eine fehlende glattmuskuläre Differenzierung der bei GIST vorliegenden Tumorzellen. 1983 wurde dann von Mazur und Clark beschrieben, daß den bis dahin Leiomyome genannten mesenchymalen Tumoren des Magens immunhistochemisch und ultrastruk-

turell Eigenschaften von typischen Schwann-Zellen und glattmuskulären Zellen fehlten. Sie prägten daraufhin den neuen Begriff gastraler Stromatumor und postulierten als erste einen möglichen Ursprung dieser Tumore aus dem myenterischen Nervensystem. Im Verlauf zeigten weitere Untersuchungen, daß sich auch in den übrigen Abschnitten des Gastrointestinaltraktes solche mesenchymalen Tumoren fanden, und der Begriff wurde auf gastrointestinale Stromatumoren ausgeweitet. Früher diagnostizierte mesenchymale Tumoren des Gastrointestinaltraktes wurden mit den oben erwähnten Termini (Leiomyom, Leiomyoblastom oder -sarkom) belegt, bei Tumorlokalisationen außerhalb des Ösophagus kann man davon ausgehen, daß es sich hierbei größtenteils um GIST handelte, da dies die häufigsten mesenchymalen Tumoren des Gastrointestinaltraktes sind. Kindblom postulierte 1998, daß GIST und interstitielle Zellen von Cajal (ICC) aus einer gemeinsamen mesenchymalen Stammzelle entstehen. ICC wird eine Rolle als gastrointestinale Schrittmacherzellen zugeschrieben. Kindbloms Hypothese wird durch die Tatsache untermauert, daß GIST und ICC häufig ähnliche immunhistochemische Marker tragen wie z.B. CD34 und CD117 und auch ultrastrukturelle Ähnlichkeiten aufweisen. Er prägte darauf den Namen GIPACT – „**G**astro **I**ntestinal **P**ACemaker **T**umor“ und schlug vor, GIST so umzubenennen. Eine Untergruppe von GIST scheinen GANT („**G**astrointestinale **A**utonomes **N**ervensystem **T**umore“) zu sein. Sie wurden ursprünglich

als Plexosarkome bezeichnet und zeigen ultrastrukturell nervenähnliche Eigenschaften. ([16], [23], [28], [31], [38], [37], [21], [5], [18])

Epidemiologie

Bei zirka ein Prozent aller malignen Erkrankungen handelt es sich um Sarkome ([29]). In Deutschland wird für alle Sarkome des Erwachsenen eine Inzidenz von 800 bis 1000 Neuerkrankungen pro Jahr geschätzt und eine Prävalenz von 1500 pro Jahr. Bei einem Anteil von zirka 10-15% findet sich eine primäre Lokalisation in Magen-Darm oder Mesenterium, hierbei handelt es sich dann zum überwiegenden Teil um GIST ([36], [29]). Die Häufigkeit kann nur geschätzt werden und beträgt in westlichen Industrieländern zirka 0,3 bis 0,4 Erkrankungen pro 100.000 Einwohner, in Deutschland ist mit 250 bis 300 Neuerkrankungen pro Jahr zu rechnen ([29]). Höhere Zahlen schätzt Vereet et al. in [36]: Er geht von 3-5 Fällen pro 100 000 Einwohner und 1500 Neuerkrankungen pro Jahr aus. Der Anteil maligner Tumoren wird auf 10-30% geschätzt. Allerdings gehen heute einige Autoren auch davon aus, daß alle GIST malignes Potential haben ([29], [26], [5], [27]). Bezogen auf alle gastrointestinalen Neoplasien haben GIST einen Anteil von 0,1-0,3% ([25]).

Bei der Einschätzung von epidemiologischen Daten muß man auch immer mit berücksichtigen, daß vor allem vor Entdeckung des sehr spezifischen Markers CD117 wahrscheinlich ein gewisser Anteil der GIST im Verborgenen blieb wegen Fehlklassifikationen. Aufgrund ihrer Seltenheit ist die Erstellung von Studien bezüglich GIST auch in großen Zentren immer nur mit langen Studiendauern, kleinen Fallzahlen und darin noch unterschiedlichen Variablen (z.B. Lokalisation, histologische Subtypen) möglich. Somit sind momentan keine Standards bezüglich der Therapie etabliert und dies könnte auch in der Zukunft so bleiben. ([25],[36],[11],[21],[29]) Auch in unserer Untersuchung waren über einen Zeitraum von vier Jahren nur 15 GIST im Patientenkollektiv gefunden worden. Seit der Entdeckung einer weiteren Therapieoption neben der operativen in Form des Chemotherapeutikums Imatinib werden große Multicenter-Studien zu GIST durchgeführt. Da hierfür erstaunlich rasch die Patienten rekrutiert werden können, ist möglicherweise in Zukunft mit einer Korrektur der GIST-Häufigkeiten nach oben zu rechnen.

Tendenziell ist bei der Geschlechtverteilung in den meisten Studien eine leichte Bevorzugung des männlichen Geschlechts gefunden worden (siehe Tabelle 3). In Zahlen ausgedrückt heißt das, daß bei Zusammenrechnung der Daten aus der Literatur und der bei uns erhobenen Daten das Verhältnis von erkrankten Männern zu Frauen 5,5:4,5 betrug. In zwei Studien ergab sich eine annähernd ausgegli-

chene Geschlechtsverteilung der Erkrankungen mit aber leicht häufigeren Erkrankungen bei Frauen, dies waren aber Studien mit einem kleinen Studienkollektiv von 20 beziehungsweise 27 Patienten und damit nur geringer statistischer Signifikanz ([7],[37]). In unserem kleinen und deshalb ebenfalls nicht als statistisch signifikant anzusehendem Patientenkollektiv war auch das weibliche Geschlecht leicht bevorzugt mit 53% Prozent weiblichen und 47% männlichen Erkrankten. Bei allen Studien mit größerem Patientenkollektiv zeigte sich die moderate Bevorzugung des männlichen Geschlechts. Die Gründe für die leicht gehäuften Erkrankungen bei männlichen Patienten sind unklar. In [23] wird beschrieben, daß vor allem in Ösophagus, Rektum, Kolon und Dünndarm die Bevorzugung des männlichen Geschlechtes noch ausgeprägter ist. So waren in diesem 292 GIST umfassenden Kollektiv Erkrankungen im Ösophagus bei Männern 4,3 mal so häufig wie bei Frauen, im Rektum immerhin noch 2,8 mal so häufig, Kolon und Dünndarm hatten 1,9 beziehungsweise 1,5 mal häufiger Männer als Erkrankte. ([2], [9], [12], [17], [22], [23], [28], [38], [40], [21], [29])

GIST-Neuerkrankungen sind in jedem Alter des Menschen möglich, die Range der in der Literatur beschriebenen Fälle liegt bei sechs Tagen bis 94 Jahren. Der Median wird in der ausgewerteten Literatur zwischen 47 und 70 Jahren angegeben, der Mittelwert der Altersverteilungen mit 50 bis 71 Jahren je nach Quelle. Erkrankungen an GIST

bei Kindern sind bei dieser sowieso schon raren Tumorentität aber extrem selten und nur in Einzelfällen beschrieben, und auch Patienten unter 40 Jahren finden sich nur vereinzelt. Unsere Patienten waren zwischen 31 und 77 Jahre alt, der Median lag bei 54 Jahren und der Mittelwert bei 57,5 Jahren. Zwei Patienten waren unter 40 Jahren mit 31 bzw. 32 Jahren, und beide waren weiblichen Geschlechtes. Von Carney wird in [1] eine Assoziation von „gastralen epitheloiden Leiomyosarkomen“ (historischer Begriff für GIST-artige Tumore) mit pulmonalen Chondromen und hormonsezernierenden extraadrenalen Paragangliomen beschrieben. Der nach dem Erstbeschreiber Carney-Trias genannte Symptomenkomplex ist sehr selten, zum Zeitpunkt von Carneys Veröffentlichung 1983 waren 25 Fälle weltweit bekannt. Sie betrifft vor allem junge Frauen. Teilweise waren beim Zeitpunkt der Erstuntersuchung bei den betroffenen Patienten noch nicht alle drei für die Carney-Trias notwendigen Krankheitsbilder manifest. Ob auch bei unseren jungen GIST-Patientinnen noch Nebenerkrankungen vorlagen, ist leider uns nicht bekannt. ([1], [2], [7], [9], [11], [14], [17], [22], [23], [21], [28], [29], [34], [35], [36], [38], [37], [40]) Normalerweise treten GIST sporadisch auf, und auch bei wohl die Tumorgenese beeinflussenden Mutationen (bis jetzt bekannt im c-Kit-Gen) wurden diese bis jetzt üblicherweise nur in den Tumoren selber gefunden, so daß dadurch keine familiären Häufungen entstehen ([10], [35]). In [35] wird eine Familie erwähnt, bei der die c-Kit-

Mutation nicht nur in den bei ihnen gehäuft auftretenden GIST nachgewiesen wurde, sondern auch in peripheren Leukozyten.

Fuller et al. und Ishida et al. in (zitiert in [21], [35]) beschreiben eine Assoziation von GIST mit Neurofibromatose von Recklinghausen. Tanigushi vermutet daraus folgernd, daß auch Mutationen im NF1-Gen in der Tumorgenese ursächlich sein können für eine Entwicklung von interstitiellen Zellen von Cajal (ICC) zu GIST ([35]).

Die Vorstellung ist bei 46% der Patienten mit isoliertem Primärtumor, 47-50% kommen mit bereits metastasiertem Primärtumor und 7% erscheinen mit einem lokalen Rezidiv ([2], [11], [29]); in einer anderen Studie wurde in 98% eine Erstvorstellung ohne Metastasen beschrieben ([35]), während in [11] die Patienten in 8% der Fälle durch Metastasen auffällig wurden. Insgesamt kann man aber sagen daß GIST meistens in einem noch nicht metastasierten Stadium erstdiagnostiziert werden. Bei unseren fünfzehn Patienten waren dreizehn GIST als Primärtumor einzustufen und zwei als Rezidiv. Über eine Metastasierung war bei den meisten Patienten uns nichts bekannt; bei einem der Rezidive (siehe Tabelle 1, Fall 3) ist bei makroskopisch mehreren bis 13x12x5cm großen Knoten im Dünndarmmesenterium und vorbekanntem mesenchymalen Darmtumor von einer peritonealen Aussaat auszugehen.

Lokalisation von Primärtumoren

GIST können prinzipiell im gesamten Gastrointestinaltrakt auftreten. Am häufigsten sind jedoch Lokalisationen im Magen und im Dünndarm, die je nach untersuchtem Patientenkollektiv in den Studien zusammen Anteile von 55% bis teilweise sogar 100% auswiesen (siehe Tabelle 4). Der Magen ist bezogen auf den gesamten Gastrointestinaltrakt die allerhäufigste Primärlokalisierung, es finden sich prozentuale Anteile von 35% bis 78%. Am zweithäufigsten ist der Primarius im Dünndarm lokalisiert, hier fanden sich in der Literatur Prozentangaben von 16 bis 39%. Diese häufigsten Lokalisationen konnten wir auch im von uns untersuchten Patientengut bestätigen, es fanden sich Primärtumore im Magen mit 53% und im Dünndarm mit 33%. Bei einem eher kleinen Kollektiv wie dem unseren kann also zumindest in Bezug auf die Lokalisation von einer repräsentativen Stichprobe ausgegangen werden. Bei einem unserer Patienten (Fall Nr.13 in Tabelle 1) fand sich der als GIST diagnostizierte Tumor im Pankreas. Eventuell liegt hier ein infiltratives Wachstum aus Duodenum in Pankreas vor, da aus dem Tumor nur eine Biopsie entnommen wurde und so ein wohl weit fortgeschrittenes und dementsprechend durchaus möglicherweise Nachbarorgane mit einbeziehendes Wachstum vorlag. Diese Unsicherheit wird durch die Tatsache unterstrichen,

daß der Tumor auch als NOS (not otherwise specified) eingestuft wurde.

Im Kolon und Rektum fanden sich in unserem Patientengut keine Primärtumoren, in der Literatur werden für diese Lokalisation Häufigkeiten zwischen 5 und 31% angegeben. Teilweise finden sich Kolon und Rektum in einer Kategorie zusammengefasst (siehe Tabelle 4). Für die zum kolorektalen Gebiet gehörende Appendix fand sich nur in einer Veröffentlichung ([22]) eine Fallbeschreibung mit vier Tumoren bei drei Patienten, so daß diese Lokalisation extrem selten zu scheint. Das wird bestätigt durch die Tatsache, daß um diese Tumoren zu identifizieren ein Patientenkollektiv mit Appendixtumoren aus 29 Jahren retrospektiv nachuntersucht wurde.

Lokalisationen im Ösophagus werden in den meisten vorliegenden Studien gar nicht oder mit nur sehr geringen Häufigkeiten von 1 bis 5,5% beschrieben. Eine Studie ([38]) fand eine deutlich höhere Häufigkeit mit 23,6%, hier waren die GIST im Ösophagus deutlich häufiger als an kolorektalen Lokalisationen mit hier 10,4%. Bei dieser Studie handelte es sich um eine retrospektive Untersuchung an einem über 30 Jahre akquiriertem Patientenkollektiv beziehungsweise deren Präparaten, so daß wohl lokale Besonderheiten für die ungewöhnliche Verteilung der Tumoren über den Gastrointestinaltrakt als ausschlaggebend angesehen werden müssen.

Ebenfalls üblicherweise sehr selten sind Primärmanifestationen von GIST in Netz, Mesenterium oder Peritoneum und Retroperitoneum. Hier fanden sich nur in wenigen Studien einzelne Fälle ([2], [17], [23]). Primärtumore in Gallenblase, Harnblase und Diaphragma wurden in [2] und [5] erwähnt, diese Lokalisationen sind als extrem selten einzustufen.

Lokalisation von Metastasen

Über das Vorhandensein von Metastasen ist bei unserem Patientenkollektiv leider nur wenig bekannt. In einem Fall (siehe Tabelle 1, Patient Nr.5) war nur eine Tumor-PE entnommen worden aus einem linksseitigen Oberbauchtumor. Bei immunhistochemisch nachgewiesenem hochmalignen GIST ist bei dem vorliegenden ausgedehnt invasivem Wachstum zumindest von einer peritonealen Metastasierung auszugehen. Bei Patient Nr.3 fand sich ein Rezidiv eines vorbekannten GIST mit uns unbekannter Primärlokalisierung im Dünndarmmesenterium mit mehreren Knoten bis 13x12x5cm Größe. Dies muß man als mesenteriale Metastasierung betrachten. Ansonsten gibt es bei unseren Patienten keine Daten über eine Metastasierung.

Sowohl das bei unseren Patienten beobachtete Lokalrezidiv als auch die peritoneal-mesenteriale Aussaat sind typisch für GIST. Laut Ho-

henberger et al. (in [11]) war bei fortgeschrittenen GIST, die bei der Primäroperation nur durch Resektion von mehreren Organen im „Gesunden“ entfernt wurden, regelmäßig innerhalb von zwölf Monaten mit einem Lokalrezidiv zu rechnen. Auch durch weniger aggressive Verfahren mit nur ein Organ betreffender Resektion „kurativ“ operierte GIST zeigten laut Pierie et al. in 60% der Fälle lokale oder metastatische Rezidive ([27]). Das betont die Notwendigkeit von weiteren Therapieansätzen über die Operation hinaus, worauf weiter unten in dieser Arbeit eingegangen werden wird. Die peritoneale Metastasierung ist bei GIST die zweithäufigste Fernaussaat (siehe auch Tabelle 7). Sie betrifft je nach Quelle 15-39%, laut [35] sogar 73% von allen Metastasierungsorten ([2], [7], [16], [28], [35], [11], [21]). Der ungewöhnlich hohe Anteil von peritonealer Metastasierung in [35] bei sonst in der Literatur allgemein häufigerer hepatischer Metastasierung erklärt sich eventuell dadurch, daß nur die zum Zeitpunkt der Erstdiagnose vorhandenen Metastasen mit für die Häufigkeitsverteilung berücksichtigt wurden. Am allerhäufigsten sind Metastasen in der Leber zu finden. Hierfür sind prozentuale Anteile zwischen 27-100% aller gefundenen Metastasen in den Studien veröffentlicht ([2], [7], [16], [28], [35], [21]).

GIST metastasieren selten in Lymphknoten. Das ist wichtig für die operative Therapieplanung, da durch eine Lymphknotenresektion normalerweise kein zusätzlicher Benefit für den Patienten zu erzielen

ist. Bei dem einen Patienten von uns, bei dem eine Lymphknotendis-
sektion bei totaler Gastrektomie mit stattgefunden hatte, waren alle
25 resezierten Lymphknoten tumorfrei.

Eine Metastasierung in Knochen, Lunge und Retroperitoneum wird
ebenfalls als selten beschrieben in der Literatur (siehe Tabelle 7).
([2], [7], [13]) In [7] sind etwas größere Häufigkeiten für diese Me-
tastasierungsorte beschrieben, hier muß allerdings dazu gesagt wer-
den, daß es sich bei hier durchgehend vorhandener Metastasierung
bei Erstdiagnose offensichtlich um ein hochmalignes und dementspre-
chend zu ausgedehnter Metastasierung neigendes Studienkollektiv
handelte. Ebenfalls selten sind Metastasen in Bauchwand, Subkutis
und Ovar. ([21], [14])

Durch Studien mit langer Nachbeobachtungszeit konnte herausgefunden
werden, daß teilweise sehr lange Zeiträume verstreichen zwi-
schen der Primärmanifestation eines GIST und dem Auftreten von
Metastasen. So ist in [28] ein Fall beschrieben, wo Lebermetastasen
erst fünfzehn Jahre nach der Feststellung des Primärtumors auftra-
ten. ([29])

Tumorgröße

Bei unseren Patienten fand sich ein deutlicher Unterschied zwischen malignen und benignen GIST im maximalen Tumordurchmesser. Die benignen Tumoren waren durchschnittlich 3,6cm durchmessend, die malignen 9,1cm. Zwischen Borderline-Tumoren mit durchschnittlich 10,1cm Durchmesser und den malignen Tumoren mit 9,1cm fand sich kein signifikanter Unterschied. Auch in der durchgesehenen Literatur wurde übereinstimmend gesagt, daß maligne Tumore durchschnittlich größer sind als benigne. Genaue Größenangaben wurden jedoch nur in Einzelfällen veröffentlicht, die hier gefundenen Daten sind in **Tabelle 5** zusammengefasst. Teilweise war eine genaue Größenbestimmung auch aufgrund schon sehr fortgeschrittenen, invasiven Wachstums und nicht vollständiger Tumorresektion nicht mehr möglich.

Makroskopische Morphologie

Übereinstimmend wird in der Literatur gesagt, daß anhand der Makroskopie keine Aussage über die Dignität eines GIST gemacht werden kann, außer wenn makroskopisch sichtbar Metastasierung oder infiltrierendes Wachstum vorliegen. Die GIST imponieren sowohl

bei unseren Patienten als auch in den durchgesehenen Studien üblicherweise als ein- oder mehrknotige Gebilde mit glatter Begrenzung und unterschiedlichen Farben der Schnittfläche von weiß über grau und braun zu rötlich. Regressive Veränderungen wie Einblutungen, Zysten oder Nekrosen lassen an eher maligne Tumoren denken. Bei großen Tumoren war gelegentlich eine Schleimhautulzeration zu finden, ansonsten lag eher intramurales, teils auch extramurales Wachstum vor.

Mikroskopische Morphologie

Übereinstimmend sagten die durchgesehenen Literaturstellen aus, daß eine Diagnosestellung, Zuordnung der Gewebeherkunft oder Dignitätsbestimmung allein anhand der Histologie nicht möglich ist. Mitosen finden sich häufiger in als maligne eingestuften Tumoren. Am häufigsten sind GIST zwei großen histologischen Gruppen zuzuordnen, zum einen die spindelzelligen Tumore, zum anderen die epitheloidzelligen. Sowohl in der Literatur als auch bei unseren Patienten waren die spindelzelligen GIST die deutlich häufigere Variante (siehe Tabelle 8). Seltener traten Untergruppen auf, die mit anderen beschreibenden Termini wie sternförmig, palisadenartig, bizarr belegt wurden, bei unseren Patienten fanden sich einer mit spindelzellig-

ovalärem und einer mit spindelzellig-polygonalem Wachstum. Bei den spindelzelligen Tumoren fand sich auch teils ein palisadenartiges Zellkernmuster mit interstitiellem Kollagen, wohingegen andere Tumore eine starke perinukleäre Vakuolisierung zeigten. Epitheloide GIST ähneln den früher Leiomyoblastome genannten Tumoren und haben solide oder myxoide Muster. In Dünndarm-GIST finden sich häufig „skeinoid fibers“ genannte Kollagenklümpchen. Im Kolon und Rektum finden sich fast nur spindelzellige GIST. ([9], [11], [13], [22], [21], [28], [31], [34], [38], [37])

Bei malignen Tumoren oder Borderline-Tumoren fanden sich Mitosen, Kerngrößenschwankungen und Kernpleomorphie. Definitionsgemäß genügen bei epitheloiden Tumoren weniger Mitosen als bei spindelzelligen Tumoren, um eine Einstufung in die maligne bzw. Borderline-Kategorie vorzunehmen.

Nach Behandlung mit Imatinib (siehe unten) zeigten sich laut Demetri ([3]) in Biopsien reduzierte Tumorzellzahlen, ein hypozelluläres „myxohyalines“ Stroma mit wenigen verstreuten Zellkernen und häufig Hämorrhagie. Nekrosen waren selten. CD117 war oft noch nachweisbar, auch wenn die GIST in bildgebenden Verfahren ein gutes Ansprechen auf die Therapie gezeigt hatten.

Eine eigene TNM-Klassifikation für GIST existiert nicht, da die UICC-Klassifikation von 2002 bei Weichteil-Sarkomen diejenigen mit Ursprung in parenchymatösen oder Hohlorganen nicht mit einbezieht.

Man kann GIST allerdings in Anlehnung an die Sarkom-Einteilung klassifizieren ([39]).

Elektronenmikroskopische Morphologie

Die unserer Studie zugrunde liegenden GIST wurden aufgrund fehlender therapeutischer Konsequenz nicht elektronenmikroskopisch untersucht. In der Literatur finden sich jedoch einige Veröffentlichungen, in denen GIST auch elektronenmikroskopisch angesehen wurden. Laut diesen Studien erscheinen die Zellen der GIST elektronenmikroskopisch rund bis oval, zusammenhängend mit reichlich Mitochondrien, prominenten Golgi-Apparaten und teils mit amorphem granulären Material in erweiterten Zisternen des rauhen endoplasmatischen Retikulums. Die Zellen sind aneinander gebunden durch schlecht entwickelte, synapsenartige Zellverbindungen. In vielen Zellen findet sich pinozytotische Aktivität. Teils ist eine, wenn auch nicht kontinuierliche, Basalmembran vorhanden. Aufgrund eines teilweise lichtmikroskopisch nachweisbaren myxoiden, stromalen Hintergrundes wurden GIST auch mit Schwann'schen Zellen verglichen, was sich aber elektronenmikroskopisch nicht bestätigte. Die Zellen zeigen vielmehr einen primitiven mesenchymalen Phänotyp wie bei unreifen glattmuskulären Zellen. ([34], [37]) Da elektronenmikroskopisch eine

Differenzierung wie im autonomen Nervensystem des Darmes nachgewiesen werden konnte, wurde der Begriff **gastrointestinaler autonomer Nerventumor (GANT)** beziehungsweise Plexosarkom geprägt. Diese Variante der GIST zeigte auch immunhistochemisch Gemeinsamkeiten mit Nervenzellen: Sie waren positiv für NSE und Vimentin. GANT legen laut [34] und [24] ein besonders aggressives Verhalten an den Tag im Vergleich zu GIST. Eine glattmuskuläre Differenzierung war zumindest nicht vollständig nachweisbar. Ultrastrukturell sind GIST-Zellen und die interstitiellen Zellen von Cajal einander ähnlich. Auf den deswegen postulierten Begriff **GIPACT** (gastrointestinaler pacemaker tumor) wird im Rahmen der Immunhistochemie weiter unten noch näher eingegangen werden. ([9], [11],[16], [28], [31], [34], [38])

Immunhistochemie

In diesem Abschnitt möchte ich zunächst auf die grundsätzliche Bedeutung von bestimmten immunhistochemischen Markern für GIST und ihre Differentialdiagnose eingehen. Im Weiteren wird ausgeführt, welche Marker bei unseren GIST vorhanden waren und diese Daten mit den in der Literatur veröffentlichten verglichen.

Zunächst ist voranzustellen, daß laut Miettinen (1995 in [23] zitiert) spindel- und epitheloidzellige GIST keine Unterschiede in der Antigenexpression zeigen und daß sie deshalb gemeinsam betrachtet werden können.

Der wichtigste Tumormarker für GIST ist **CD117**. Die Existenz von diesem sehr spezifischen Diagnosekriterium wurde Ende der neunziger Jahre von einer finnischen Forschergruppe festgestellt ([32]). CD117 ist in fast allen GIST nachweisbar ([11], [12], [14], [16], [17], [23], [21], [26], [29], [31], [33], [35], [36], [37]). Eine hundertprozentige Positivität wird jedoch nicht erreicht, da einige dedifferenzierte GIST kein CD117 mehr exprimieren. Es wird aber schon in der Definition eines GIST von den meisten Autoren eine CD 117-Positivität verlangt. Gründe, warum ein CD117 negativer Tumor trotzdem ein GIST sein kann, werden von Fletcher et al. in [5] erläutert: Immunhistochemisch inerte Tumore sind aufgrund von unangemessener Lagerung der Schnitte oder Fixationsartefakten nicht mehr in der Lage, CD117-Expression zu zeigen. Bei kleinen Proben (zum Beispiel per Stanzbiopsie gewonnen) kann ein CD117-negativer Tumorabschnitt getroffen worden sein. Nach Imatinib-Therapie (siehe Abschnitt Therapie) können nur noch CD117 negative Zellen aufgrund klonaler Evolution vorliegen. Ein kleiner Anteil GIST weist zwar alle anderen GIST-typischen Eigenschaften auf, ist aber trotzdem von vornherein CD117 negativ. Außerdem ist zu bemerken, daß epithe-

loide GIST eine eher schwächere Reaktivität für CD117 als spindelzel-
lige zeigen ([23], [21]).

In der Literatur existieren einige Synonyma und unterschiedliche Be-
zeichnungen für CD 117 und seine Liganden, die hier kurz erläutert
werden, um Klarheit über die verwendeten Begriffe zu schaffen. Bei
CD 117 handelt es sich um einen transmembranären Tyrosinkinase-
Rezeptor, der Zellwachstum und -überleben reguliert. Synonyma für
CD117-Reaktivität sind c-Kit-Rezeptor-Reaktivität und Kit-Protoonko-
gen-Expression. c-Kit ist das menschliche Äquivalent für ein zuerst
bei Katzen gefundenes Onkogen namens v-Kit, ausgelöst durch den
felines Sarkomvirus. Kit kommt von englisch kitten (deutsch Kätz-
chen). Das Kit-Protoonkogen kodiert für den CD117-Rezeptor. Der
Ligand für CD117 ist stem cell factor (SCF). Synonyma sind steel
factor und c-Kit-Ligand. [11], [29]

Der c-Kit-Rezeptor reguliert Zellwachstum und -überleben. Während
der embryonalen Entwicklung ist er unter anderem für die Entstehung
von interstitiellen Zellen von Cajal (ICC) und die gastrointestinale
Schrittmacheraktivität essentiell. Ansonsten wird CD117 auch von
Keimzellen, Melanozyten hämatopoetischen Stammzellen, Mastzellen,
aber auch von einigen Tumorzellen exprimiert. Bei den CD117-expri-
mierenden Tumoren handelt es sich zum Beispiel neben GIST auch
um kleinzellige Bronchialkarzinom, Melanome, verschiedene Sarkome
und chronisch myeloische Leukämie (CML). ([11], [29]) In diesen Tu-

moren wurden Mutationen des Kit-Protoonkogens gefunden. Die Mutationen führten bei den Tumoren zu einer konstanten Aktivierung des dazugehörigen Proteins, ohne daß dafür noch die Bindung eines Liganden notwendig war. Eine solche „gain-of-function“-Mutation kann natürlich zur Tumorgenese beitragen. Andererseits bietet sich damit auch ein chemotherapeutischer Ansatz, auf den im Kapitel „Therapie“ genauer eingegangen wird: die spezifische Hemmung von CD117. Dies bewirkt der Tyrosinkinaseinhibitor Imatinib, der bei CML und GIST zur Therapie eingesetzt wird.

Bei den bis jetzt nachgewiesenen Mutationen des c-kit-Rezeptors, der auf dem Chromosom 4 (4q 11-21) verschlüsselt ist, handelt sich um Veränderungen im Bereich der Exone 9 (extrazelluläre Domäne), 11 (juxtamembranäre Domäne), 13 und 17 (beide Kinase-Domäne) des c-Kit-Protoonkogens ([29], [11], [12], [33]). Mutationen im Exon 11 sind am häufigsten und wurden auch als erste nachgewiesen. Alle Mutationen waren „gain of function“-Mutationen, als Auswirkung findet sich ein ungehemmtes Wachstum und Schutz vor Apoptose ([11], [29]). Die meist nachweisbare Mutation war im proximalen Teil von Exon 11 auf den Codons 550-562, wobei es sich um Leserahmen-Zerstörung oder missense Punktmutationen handelte. Auch eine Deletion von Codon 579 im distalen Teil von Gen 11 zeigte sich, die zu einer Aktivierung von c-Kit führte. Auf Exon 9 fand sich eine Duplikation von sechs Nukleotiden, auf Exon 13 eine missense Mutation, die je-

weils zum Austausch von Aminosäuren im Rezeptor und darüber zur ständigen Aktivierung führten. Bei den Tumoren fanden sich nur heterozygote Mutationen, so daß anscheinend schon die Mutation eines Allels zur Tumorgenese ausreicht. Bezüglich der Häufigkeit von Mutationen existieren widersprüchliche Angaben von 15 über 57 bis 92% ([17], Moskaluk und Lux zitiert in [17], [31], [35], [11], [21]). Teils wurde in den Studien mit geringer nachgewiesener Mutationsrate der GIST nur ein Exon untersucht, so daß Mutationen in nicht untersuchten Exons übersehen worden sein könnten ([31]). Die mutierten c-kit-Rezeptoren wurden teilweise mit einer eher malignen Verlaufsform und eher größeren Tumoren korreliert gefunden ([35]). Die unterschiedlichen Häufigkeiten von nachgewiesenen c-kit-Mutationen könnten also auch mit einem unterschiedlich hohen Anteil maligner Tumoren und unterschiedlich großen Tumoren in den verschiedenen Studienkollektiven zusammenhängen ([17], [23]). Andererseits wurde in einer anderen Arbeit die Mutation auch in allen untersuchten benignen GIST nachgewiesen ([31]).

Anscheinend können aber auch noch andere Faktoren in der Tumorgenese eine Rolle spielen ([10], [14], [17]). So wurden Verluste in den Chromosomen-Abschnitten 1p, 14q und 22q für benigne und maligne GIST beschrieben, das Vorliegen von verschiedenen Genhinzu-fügungen („gains“) vor allem bei malignen GIST ([21]).

In [31] wird beschrieben, daß auch in den nicht als c-Kit-Rezeptor-mutiert nachzuweisenden GIST eine höhere KIT-Aktivität als in normalen Zellen nachzuweisen war. Normalerweise sind die bis jetzt nachgewiesenen Mutationen des c-kit-Rezeptors sporadisch gewesen, es wird jedoch auch eine Familie mit Häufung von GIST beschrieben, bei der die c-kit-Mutation sowohl in GIST als auch in peripheren Leukozyten nachgewiesen werden konnte ([35], [36], [21]).

Bei GIST, die kein c-Kit exprimieren, wurde 2003 teilweise eine Mutation im **„platelet derived growth factor receptor alpha“ (PDGFRA)** nachgewiesen. Dabei handelt es sich wie bei CD117 um eine Typ-3-Rezeptor-Tyrosinkinase. 35% der Kit-negativen GIST exprimierten PDGFRA. Da in keinem der 36 untersuchten GIST mit Kit-Mutation auch die PDGFRA-Mutation nachzuweisen war, wird ein „Entweder-Oder-Mechanismus“ postuliert, bei dem immer nur eine mutierte Tyrosinkinase tumorauslösend wirkt. Bei den Mutationen handelte es sich in 71% der beschriebenen insgesamt 14 Fälle um eine Mutation im Exon 18, welches bei CD117 Exon 17 entspricht, für das ja ebenfalls Mutationen beschrieben sind. 29% der Mutationen waren auf Exon 12 (entsprechend dem Exon 11 von KIT, das bisher am häufigsten bei GIST mutiert gefunden wurde). Aufgrund des Nachweises der Mutation im PDGFRA wurde geschlossen, daß wirklich auch nicht CD117 exprimierende gastrointestinale Tumoren GIST sein können. Da aber auch PDFGRA durch Imatinib zu hemmen ist, kön-

nen auch Patienten mit KIT-negativen GIST von einer Behandlung damit profitieren. Dies ist eine wichtige neue Erkenntnis, da bisher in die Studien zur Behandlung mit Imatinib nur CD117 exprimierende Tumore aufgenommen wurden (Einschlusskriterium). ([8], [12])

CD 34 ist ein transmembranäres, glykolisiertes Protein, das ursprünglich als Marker für Stammzellen der Blutbildung beschrieben wurde, aber auch in vielen normalen Geweben und Tumoren nachweisbar ist. Für CD34 findet sich bei GIST in 47-100% Anfärbbarkeit ([7], [9], [10], [11], [13], [16], [17], [22], [23], [21], [28], [29], [31], [35], [37]), die unterschiedlichen Zahlen sind unter anderem auch durch verschiedene Häufigkeiten je nach Tumorlokalisation zu erklären; am häufigsten findet sich CD34-Positivität in Rektum und Ösophagus, am seltensten im Dünndarm ([22], [23], [21]). Es wird auch eine unterschiedlich hohe CD34-Positivität für maligne GIST (73% CD34 Anfärbung in [37]) und benigne GIST (0% CD34 Anfärbung in [37]) beschrieben. Differentialdiagnostisch bedeutsam ist die Tatsache, daß andere gastrointestinale Tumoren wie Schwannome und Leiomyome immer CD34 negativ sind; es bietet sich hier bei also bei Positivität eine Möglichkeit zur Unterscheidung.

Von einigen Autoren wurde bemerkt, daß GIST und interstitielle Zellen von Cajal (ICC) gemeinsame Eigenschaften haben. So exprimieren beide häufig CD117 und CD34. Außerdem finden sich auch elektronenmikroskopisch nachgewiesene ultrastrukturelle Gemein-

samkeiten. Aufgrund dessen wird ein Ursprung der GIST aus ICC diskutiert und von Kindblom wurde in [16] der Begriff **gastrointestinaler pacemaker tumor (GIPACT)** zur Verwendung statt GIST vorgeschlagen. ([9], [10], [16], [17], [31], [36], [21], [11]) Andere Autoren vermuten, daß GIST aus gastrointestinalen pluripotenten mesenchymalen Stammzellen entstehen, die sich ansonsten in ICC, aber auch neurogene und myogene Zellen entwickeln könnten. Hierdurch könnten die teilweise vorhandenen Gemeinsamkeiten in der Immunhistochemie mit glatter Muskulatur und Nerven erklärt werden. ([23], [21], [31], [35], [36], [38], [37]) Bei ICC ist nur eine Subpopulation CD34 positiv, so daß die CD34 positiven GIST von dieser eher dedifferenzierten Subpopulation abstammen könnten und dadurch auch die nur teilweise bei GIST vorhandene Anfärbbarkeit mit CD34-Ligand erklärt sein könnte ([16]). Es wird auch postuliert, daß ICC selber pluripotente Zellen sind. Dafür spricht, daß sie sich nach Blockade des Kit-Regelkreises in glattmuskuläre Zellen differenzieren können ([21]).

Da es sich bei GIST um mesenchymale Tumoren handelt, ist naturgemäß die Anfärbbarkeit mit **Vimentin**, einem Marker für mesenchymale Gewebe, hoch. Es werden in der Literatur Häufigkeiten zwischen 92 und 100% genannt ([7], [9], [16], [21], [28], [31], [34]).

Für **sm-Aktin** werden sehr unterschiedliche Reaktivitäten von komplett fehlender Anfärbbarkeit bis Anfärbung in 20-88% der Fälle be-

schrieben ([7], [9], [10], [11], [13], [16], [17], [23], [21], [28], [29], [31], [34]). Es zeigen sich hier ebenso wie bei CD34 lokal deutlich unterschiedliche Anfärbbarkeiten, allerdings mit gegensätzlichen Trend. So ist sm-Aktin-Positivität im Dünndarm mit 47% häufig und deutlich seltener im Rektum und Ösophagus mit 10-13% beschrieben. Die Gründe für diese Heterogenität und ihre Bedeutung sind unklar ([21], [23]).

Sehr widersprüchliche Angaben finden sich für **S-100** mit Anfärbbarkeit in 0-73% laut unterschiedlichen Literaturangaben ([7], [9], [13], [16], [17], [22], [23], [28], [31], [34], [35], [37], [29]). S-100 ist ein Marker für Schwann-Zellen. In einer Quelle wird von Mietinnen auch hierfür eine lokal unterschiedliche Häufigkeit der Anfärbbarkeit beschrieben ([23]). Dabei war S-100 im Dünndarm bei ca. 15% aller GIST nachweisbar, im Magen selten und an anderen Lokalisationen gar nicht.

Mit **Desmin**, einem Marker für glattmuskuläre Zellen, kann in 0-30% eine Reaktivität dargestellt werden ([7], [9], [13], [17], [22], [23], [28], [31], [34], [37]). Mietinnen ([23]) zeigte eine Positivität hauptsächlich in Magen und Netz sowie Mesenterium. Ansonsten war nur selten eine Anfärbbarkeit zu verzeichnen. Häufiger sollen epitheloide GIST Desmin exprimieren. ([21])

In [13] wird beschrieben, daß bei GIST keine Anfärbbarkeit für **CD56** zu finden ist.

Zur Begründung für die wechselnde Anfärbarkeit der GIST-Zellen durch muskelspezifische Antikörper wird in [16] angeführt, daß es sich bei diesen wie bei ICC um Muskelvorläuferzellen handeln könnte mit teils noch nicht ausgeprägten muskelzelltypischen immunohistochemischen Merkmalen.

Elektronenmikroskopisch lässt sich eine Untergruppe von GIST differenzieren, die einen eher nervenzellartigen Aufbau hat. Diese Tumoren hatten neben der für mesenchymale Tumoren typischen Vimentinpositivität auch hohe Reaktivitäten gegenüber NSE. Sie wurden als **GANT** (gastrointestinale autonomes Nervensystem Tumoren) bezeichnet ([11], [34], [37]). Diese Tumoren werden teils als Untergruppe der GIST, teils als Untergruppe der **GIPACT** gedeutet ([2], [9], [10], [11], [16], [21], [28], [31], [34], [36], [38]). Neben Vimentin und NSE exprimieren sie Neurofilament, S-100 und Synaptophysin ([9]).

Reaktivität gegenüber Chromogranin ist bei als myogen eingestuften GIST teils vorhanden, teils komplett negativ ([13], [16]). Die Reaktion gegenüber Neurofilament wurde nur selten untersucht und war dann jeweils komplett negativ ([16], [21]), PGP 9.5 war ebenfalls nur einmal mit Untersuchungsgegenstand und hier in 70,5% stark positiv ([16]). In [21] wird dargelegt, daß ein Marker namens „heavy caldesmon“ typischerweise in GIST exprimiert wird. Diese Eigenschaft teilen

sich GIST und glattmuskuläre Tumoren, was auf eine Verwandtschaft hinweisen könnte.

Proliferationsmarker

In der Literatur finden sich insgesamt nur wenige Angaben über Proliferationsmarker bei GIST und ihre eventuelle Relevanz. Außerdem ist teilweise nicht die Dignität der untersuchten Tumore mitangegeben, was Rückschlüsse zusätzlich erschwert. Die verwendeten Marker sind Ki67, PCNA und p53. Zur Terminologie ist zu erwähnen, daß der Anteil an Zellen, die mit Ki67 anfärbbar sind, als MIB-Index bezeichnet wird. Die Positivität dieser Marker zeigt eine stattfindende Zellteilung an. Diese ist üblicherweise in malignen Tumoren höher als in benignen, und so überrascht es nicht, daß in [7] und [38] eine Reaktivität gegenüber Ki67 (MIB-Index) und p53 häufiger bei malignen beziehungsweise metastasierenden Tumoren gefunden wurde. Auch in [37] wurde ein deutlicher Unterschied gefunden, hier waren benigne Tumoren nur in maximal 3% der Zellen Ki67 reaktiv, wohingegen die malignen Tumoren mit bis 60% Reaktivität eine wesentlich höhere Positivität aufwiesen. Eine andere Studie ([7]) zeigte allerdings auch einen nicht signifikanten Unterschied zwischen benignen und malignen GIST im MIB-Index mit 18 beziehungsweise 20%.

Demzufolge wäre über den MIB-Index keine Voraussage über Dignität und Prognose zu treffen. Ähnliche Ergebnisse findet diese Studie auch für PCNA. Auch hier existierte eine große Streuung und Überlappung der Färbereiche, wobei zwar mit durchschnittlich 16 beziehungsweise 39% für benigne/maligne GIST eine leicht unterschiedliche Tendenz zu erkennen ist, aber trotzdem keine eindeutige prognostische Aussage getroffen werden kann. In unserem Patientenkollektiv wurde Ki67 als einziger Proliferationsmarker untersucht. Es zeigte sich ein deutlicher Unterschied zwischen benignen und malignen GIST in der Reaktivität mit weniger als 10 beziehungsweise höher als 40%. Allerdings war auch bei uns mit Range bei den malignen Tumoren von 20 bis 80% eine sehr weite Spanne festzustellen, so daß kein eindeutiges Prognoseinstrument vorliegt.

Differentialdiagnose

Bei der Differentialdiagnose von GIST müssen zahlreiche andere Tumore mit in Erwägung gezogen werden. In Frage kommen andere mesenchymale Tumoren wie Leiomyome oder Leiomyosarkome. Diese sind typischerweise am gastroösophagealen Übergang oder im Rektum lokalisiert und sind positiv für Aktin und Desmin. Leiomyosarkome selber sind im Gastrointestinaltrakt sehr selten. ([9], [23],

[11], [21]) Weitere Verwechslungsmöglichkeiten bestehen bei inflammatorischen fibroiden Polypen des Magens und Dünndarms und bei inflammatorischen myofibroblastischen Tumoren der Magen- und Dickdarmwand. Allerdings kommen diese typischerweise bei Kindern vor und haben somit einen anderen Erkrankungshäufigkeitsgipfel als GIST. Laut [11] werden inflammatorische myofibroblastische Tumore bei Kindern häufig als GIST fehldiagnostiziert. Auch gastrointestinale Schwannome (Nervenscheidentumore) sind in der Differentialdiagnose mit zu berücksichtigen. Diese sind S-100 positive, spindelzellige Tumore, die, ähnlich wie GIST, vor allem im Magen lokalisiert sind ([21]). Bei intestinal metastasierten malignen Melanomen sowie malignen Gefäßtumoren wie Angiosarkomen und Kaposi-Sarkomen besteht Verwechslungsgefahr aufgrund der bei diesen Tumoren ebenfalls wie bei GIST oft vorhandenen c-Kit-Positivität. Auch Seminome und Dysgerminome sowie Mastzelltumoren können c-Kit exprimieren. Bei all diesen c-Kit-positiven Tumoren ist aber eine wirkliche Verwechslungsgefahr nicht gegeben, da in deren Zellen nicht so ubiquitär wie bei GIST CD 117-Positivität vorliegt ([21]). Weitere Tumoren, die bei der Differentialdiagnose mit berücksichtigt werden müssen, sind retroperitoneale Leiomyosarkome und Liposarkome, Metastasen von kleinzelligen Bronchialkarzinomen, Desmoide und extraskellettale Ewing-Sarkome. ([21], [31], [34]) Eine Unterscheidung kann bei teils ähnlicher Makroskopie und Histologie eventuell mit Hilfe der Immun-

histochemie getroffen werden ([23]). Außerdem findet sich noch eine histologisch den GIST ähnliche Tumorentität, die jedoch bei immunhistochemischer Untersuchung CD117 negativ ist. Sie exprimieren dann üblicherweise auch nicht die anderen in der Differentialdiagnose verwendeten Marker wie CD34, S100, sm-Aktin oder Desmin. Ob diese Tumoren zu GIST zu rechnen sind, wie einige Autoren postulieren, oder ob es sich um eine eigene Tumorart handelt, bleibt bis jetzt noch ungeklärt. ([21], [8])

Symptomatik

Über die Symptomatik liegen bei unseren Patienten größtenteils keine Informationen vor. Bei einer Patientin wurde zusammen mit einem kleinen, benignen GIST des Dünndarmes ein Sigma-Resektat mit divertikulitischen Veränderungen eingeschickt. Somit ist davon auszugehen, daß hier die Divertikulitis zur Operation führte und der GIST ein Zufallsbefund war. Bei allen weiteren Patienten liegen Daten zur Symptomatik nicht vor.

Nach Literaturangaben werden GIST am häufigsten symptomatisch durch gastrointestinale Blutung, gegebenenfalls verbunden mit Anämie. Dies findet sich in 20-70%. Ebenfalls häufig liegen mit 10-52% eine (tastbare oder in bildgebenden Verfahren darstellbare) Raumfor-

derung oder mit 10-70% abdominelle Schmerzen vor. Die sehr unterschiedlichen Zahlen beruhen eventuell darauf, daß teilweise nur auf symptomatische und sonst auf alle GIST-Patienten sich bezogen wird. Seltener sind vorhanden Übelkeit, Erbrechen, Gewichtsabnahme, Dysphagie und Symptome der Obstruktion, z. B. Obstipation. Sehr oft werden bei GIST auch allein unspezifische Symptome gefunden wie uncharakteristische Bauchbeschwerden und Fieber oder die GIST finden sich wie bei unserer oben beschriebener Patientin als asymptomatischer Zufallsbefund (20-80%). ([7], [9], [13], [20], [28], [31], [34], [11], [36], [40], [21], [27], [29]) Die mittlere Dauer der Symptome vor Diagnosestellung liegt bei 5-6 Monaten. ([20], [40])

Diagnostik

Bei der Diagnostik geht es einerseits darum, überhaupt das Vorliegen eines Tumors, in diesem Fall eines GIST, zu sichern und andererseits das Ausmaß des Tumors, die möglicherweise vorhandene Resektabilität und das eventuelle Vorhandensein von Metastasen abzuklären. Verwendet werden bildgebende Verfahren, teils auch invasiv (z.B. Angiographie, Endoskopie) sowie Biopsien. Im Folgenden findet sich eine Auflistung der in der Literatur erwähnten diagnostischen Mittel. Über die Diagnostik bei unseren Patienten liegen keine Daten vor.

An erster Stelle steht die **klinische Untersuchung**. Dabei sollte auch die **rektale Untersuchung** mit durchgeführt werden, da rektale GIST hierbei eventuell getastet werden können. ([21])

Die **Abdomen-Sonographie** ([13], [28], [29], [35], [36], [40]), **Abdomen-Computertomographie** ([2], [11], [20], [29], [35], [36], [40]) und **Abdomen-Kernspintomographie** ([11], [14], [29], [36],) werden eingesetzt um eine präoperative Abschätzung bezüglich Größenausdehnung des Tumors, Infiltration und eventuell vorhandener Metastasen zu erlauben. Hilfreich ist das Schaffen optimaler Untersuchungsbedingungen durch Kontrastmittelgaben oder Buscopanmedikation ([11]). Ein Abdomen-CT erlaubt laut [20] in 87,5% der bei GIST durchgeführten Computertomographien einen Diagnosehinweis. In [28] wurde eine Angio-Computertomographie des Abdomens als präoperative Routine durchgeführt.

Mittels **Thorax-Röntgen** können pulmonale Metastasen entdeckt werden. Außerdem lassen sich so auch gegebenenfalls die im Rahmen der (sehr seltenen) Carney-Trias vorliegenden pulmonalen Chondrome nachweisen (näheres siehe „Epidemiologie“). Gelegentlich wird ein ösophagealer GIST als Raumforderung im Thorax-Röntgenbild sichtbar. ([1], [21], [35])

Die **Positronenemissionstomographie** (¹⁸F-FDG-PET) ist vor allem in der funktionellen Untersuchung von vorhandenen Metastasen mittels der Darstellung ihres Metabolismus sinnvoll. Hierbei wird die Ein-

lagerung von ¹⁸Fluorodesoxyglukose in Gewebe nachgewiesen. Anreicherung findet sich in Metastasen, aber zum Beispiel aufgrund der renalen Ausscheidung auch in einem gestauten Ureter. ([3], [11], [14], [26], [29])

Endoskopisch zeigen sich in der **Gastroskopie** gelegentlich Polypen oder Ulzera, in der **Koloskopie** Polypen. Prinzipiell ist eine präoperative Histologie-Gewinnung/Diagnosesicherung und sogar auch nur Feststellung des Vorliegens eines Tumors schwierig, weil die Tumoren normalerweise submukös intramural liegen und deshalb leicht übersehen werden sowie eventuell entnommene Proben oft nicht aus dem Tumor, sondern aus der darüberliegenden Schleimhaut stammen. ([4], [13], [28], [36], [40])

Die **Endosonographie** kann beim präoperativen Staging hilfreich sein und eventuell Aussagen über die Dignität eines Tumors liefern. ([36], [40]) Da allerdings die regionalen Lymphknoten üblicherweise auch bei vorhandener Fernmetastasierung nicht tumorbefallen sind ([2], [13], [20], [28], [36]), kann eine Endosonographie nur Informationen über die Invasivität und Größe eines GIST-Primarius liefern, wohingegen der Lymphknotenstatus üblicherweise negativ sein wird.

Falls eine Endoskopie nicht möglich ist oder für die endoskopisch nicht zugänglichen Areale des Dünndarms sind **radiologische Kon-**

trastmitteluntersuchungen die Basis der Diagnostik. ([4], [36], [40])

Eine **Angiographie** wurde in [40] bei Patienten mit GIST teils durchgeführt, zeigte aber eine geringere Sensitivität für Entdeckung und Staging eines GIST als eine Abdomen-Computertomographie.

Eine **Feinnadelbiopsie** wird gelegentlich bei Metastasen (teils auch zur Verlaufskontrolle) ([14]) und inoperablen Primärtumoren ([20]) durchgeführt, es wird aber auch eine Verschleppung von Tumorzellen dadurch diskutiert und sie besitzt allgemein bei mesenchymalen Tumoren eine geringere diagnostische Sicherheit ([36], [40]).

Die **Laparoskopie** wird gelegentlich im Rahmen der Diagnostik verwendet. Allerdings ist hierüber gelegentlich auch gleichzeitig eine therapeutische Option möglich ([28], [11]).

Bezüglich eines **intraoperativen Schnellschnittes** existieren widersprüchliche Angaben. In [2] und [9] wird er nicht empfohlen, weil alleine anhand dessen nur selten eine Diagnose möglich sei. Es wird normalerweise höchstens ein Ausschluss epithelialer Neoplasien ermöglicht, wobei in [28] in allen 18 Fällen durch Schnellschnitt die vorläufige Diagnose mesenchymaler Tumor gestellt wurde, aber auch hier eine endgültige Diagnose erst nach immunhistologischen Untersuchungen möglich war. Der Schnellschnitt kann für die Bestimmung tumorfreier mikroskopischer Resektionsränder intraoperativ verwendet werden ([28], [36]), wobei in anderen Publikationen eine

makroskopische Tumorfreiheit als ausreichend erachtet wurde ([2], [13], [20]).

Eine **intraoperative Leber-sonographie** kann zum Ausschluß von Metastasen durchgeführt werden ([28]).

Therapie – Operativ und adjuvant

Die primäre Therapie bei GIST ist nach Möglichkeit immer operativ, da allerdings aber häufig Lokalrezidive und Metastasen auftreten, sind auch adjuvante Therapieoptionen sehr wichtig. Hier erwies sich bisher nur Imatinib als effektiv. Im Folgenden wird zunächst das operative Vorgehen und dann die adjuvanten Therapiestrategien dargestellt.

Bei unseren GIST-Patienten wurde in drei Fällen bei inoperablem Lokalbefund nur eine Tumor-PE von Pankreas bzw. „Oberbauch links“ bzw. „Dünndarmmeso“ entnommen; ansonsten wurden Magenteilresektionen, Dünndarmsegmentresektionen und eine Gastrektomie zur Tumorresektion durchgeführt. Bei den kurativ intendierten Operationen fanden sich jeweils freie Resektionsränder, teils (in vier Fällen) durch Schnellschnitt bereits intraoperativ bestätigt. Eine Schnellschnittuntersuchung wurde insgesamt bei zwölf Patienten durchgeführt.

Die freien Ränder und komplette Resektion des Tumors scheinen von großer Bedeutung für das Überleben der Patienten zu sein. Allerdings wird von vielen Autoren eine makroskopisch im Gesunden erscheinende Resektion als ausreichend angesehen, ohne die mikroskopischen Ränder mit in Betracht zu ziehen. Bei als komplett entfernt betrachtetem Primärtumor werden gelegentlich einzelne Metastasen ebenfalls chirurgisch therapiert, ebenso bisher mangels therapeutischer Alternativen auch Lokalrezidive ([2], [9], [13], [25], [27], [28], [35]). Eine Lymphonodektomie wird in vielen Arbeiten nicht oder nur tumornah empfohlen, da die Lymphknoten bei GIST nur selten befallen werden. ([2], [4], [13], [20], [28], [36], [29], [27]) Als Operationen kommen je nach Größe und Lokalisation unterschiedliche Verfahren in Betracht: von der eventuell sogar laparoskopisch durchführbaren Magenteilresektion oder Entfernung von befallenen Darmabschnitten mit Sicherheitsabstand bis zu organübergreifenden Methoden wie z.B. der Whipple-Operation oder Zwei-Höhlen-Eingriffen wie sie bei ösophagealen GIST notwendig werden können. ([25], [4], [19], [36], [11], [29])

Eine komplette Resektion ist bei 59-86% der Patienten mit Primärtumor zu erreichen, wobei teilweise mehrere Organe zumindest teilweise entfernt werden müssen, um einen organüberschreitend wachsenden Tumor zu beherrschen. Bei Patienten mit Metastasen oder Lokalrezidiv ist nur noch bei 30 beziehungsweise 46% eine als kurativ

angesehene Operation möglich. Je nach Quelle werden 8-41% der Patienten als primär inoperabel angesehen oder können nur inkomplett reseziert werden. ([2], [20], [35], [40], [27]) Diese nicht unerheblichen Anteile von operativ nicht ausreichend therapierbaren Patienten und die hohen Rezidivquoten unterstreichen die Wichtigkeit einer effektiven adjuvanten Therapie.

Im Rahmen der adjuvanten und palliativen Therapie wurde früher Chemotherapie nach verschiedenen Schemata (teils auch regional appliziert oder Chemoembolisation von Lebermetastasen), Strahlentherapie (teils auch intraoperativ) und Kryoablation eingesetzt. Da sich aber nur sehr geringe Ansprechraten ergaben (für Doxorubicin zum Beispiel weniger als 5% [3]), existierte kein etabliertes Therapieschema. Die adjuvant behandelten Patienten zeigten auch schlechtere Langzeitergebnisse als die nicht zusätzlich behandelten Patienten. ([2], [25], [4], [19], [20], [28], [31], [35], [36], [40], [11], [29], [27])

Ein neuer Ansatz wurde hier gefunden in einer Chemotherapie mit dem Wirkstoff Imatinib. Das Pharmakon hieß in der Testphase zunächst STI-571 und wird nun in Europa unter dem Handelsnamen Glivec von Novartis (Basel, Schweiz) vertrieben. Im amerikanischen Raum wird es als Gleevec bezeichnet. Dabei handelt es sich um ein oral eingenommenes Präparat, das ursprünglich zur Therapie von chronisch myeloischer Leukämie (CML) verwendet wurde. Für die Be-

handlung von GIST ist Imatinib in Deutschland seit Mai 2002 zugelassen. ([11], [3])

Der Wirkmechanismus besteht in einer selektiven Hemmung verschiedener Tyrosinkinasen: die intrazelluläre ABL Kinase, das BCR-ABL Fusions-Protonkoprotein der chronisch myeloischen Leukämie, der Rezeptor des Platelet Derived Growth Factor (PDGFR) und auch c-Kit-Tyrosinkinase ([29], [26]). Letztere ist bei GIST häufig mutiert, so dauernd aktiv und dadurch wohl häufig mit Tumor verursachend. Patienten mit einer nachweisbaren Mutation in Exon 11 des c-kit-Rezeptors sprachen viel häufiger auf die Therapie mit Imatinib an als diejenigen Patienten ohne nachweisbare Mutation (68% gegenüber 12%) ([11]). In [15] wird beschrieben, daß 60% der Therapierten ohne Progression blieben und 60% davon eine Abnahme der Tumormasse um die Hälfte und mehr und 20% geringere Abnahme der Tumormasse oder Stagnation erfuhren. In [14] wird bei einer Patientin mit schnell wachsendem, metastasierendem GIST unter Therapie mit Glivec eine Remission beschrieben. Von Demetri wurde in [3] im Rahmen einer Studie mit 147 Patienten mit metastasiertem oder lokal rezidiviertem Tumor keine vollständige Remission gefunden. Gut die Hälfte der Patienten (54%) hatte ein partielles Ansprechen mit Tumormassenreduktion um 50-96%. Weitere 28% hatten ein stationäres Krankheitsbild. Bei 14% der behandelten Patienten war innerhalb der ersten drei Monate nach Studieneintritt ein Progress der Krank-

heit zu verzeichnen. Ähnliche Ergebnisse brachte eine europäische Phase 1 Studie mit 36 GIST-Patienten ([26]), in der verschiedene Dosen von Imatinib bis 1000mg täglich in Bezug auf Sicherheit und Wirksamkeit untersucht wurden. Hier zeigten sogar 70% der Patienten ein zumindest partielles Ansprechen auf die Therapie mit Imatinib, weitere 19% hatten ein stabiles Krankheitsbild. Bei 11% (vier Patienten) der behandelten Patienten fand sich allerdings auch eine Progression; zwei davon wurden mit einer verdoppelten Dosis (800mg am Tag) behandelt, worunter einer ein Ansprechen auf die Therapie zeigte. Bei einem anderen der vier Patienten mit Progression unter Therapie war nach Abbruch der Therapie ein stabiles Krankheitsbild zu beobachten. Die Gründe hierfür sind unklar, es zeigt aber, daß trotz der häufig guten Erfolge mit Imatinib in der Behandlung von GIST noch weitere Untersuchungen in kontrollierten klinischen Studien notwendig sind. In der Studie waren auch vier Patienten mit nicht-GIST-Weichteilsarkomen mit Imatinib behandelt worden, von diesen sprach keiner auf die Therapie an.

Bei Ansprechen des Tumors auf die Therapie ist mit einer schnellen Beschwerdebesserung innerhalb von Tagen bis wenigen Wochen zu rechnen. Der Therapieerfolg kann mittels ¹⁸Fluorodesoxyglukose-PET schon nach wenigen Tagen und mittels Kontrastmittel-Kernspintomographie nach einigen Wochen dargestellt werden. Hier zeigt sich dann ein verminderter Glukosemetabolismus beziehungsweise zystische

Einschmelzungen und verminderte Perfusion im Tumor. Die Ergebnisse von PET korrelierten im Verlauf gut mit den später erhebbaren MRT-Befunden. ([3], [29], [26])

Imatinib gilt als gut verträglich und nebenwirkungsarm. Im Rahmen von Multicenter-Studien mit 147 bzw. 36 GIST-Patienten wurden von Demetri und van Oosterom ([3], [26]) ähnliche Nebenwirkungen gefunden, wie sie schon vorher für CML-Patienten in Behandlung mit Imatinib festgestellt worden waren. Diese waren jedoch meistens leicht in ihrer Ausprägung. Am häufigsten waren leichte bis moderate Ödeme, Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe, Muskelschmerzen, Hautausschlag und Abgeschlagenheit. In ungefähr fünf Prozent der behandelten Patienten und damit häufiger als bei CML-Patienten fanden sich gastrointestinale oder intraabdominelle Blutungen. Diese waren teils so heftig, daß Massivtransfusionen erforderlich waren. Eine operative Intervention wird durch die Tatsache erschwert, daß unter Behandlung mit Imatinib eine Hyperfibrinolyse vorliegt, so daß eine Kontrolle der Situation teils nur mit Bauchtuchtamponaden gelang ([11]). Eine Myelotoxizität war seltener als bei mit Imatinib behandelten CML-Patienten und nicht dosiskorreliert. Insgesamt erlitten ungefähr 20% der behandelten Patienten schwere Nebenwirkungen.

Zur Behandlung von GIST wird initial eine Dosis von 400mg verwendet, bei fehlendem Ansprechen oder Progress unter Therapie kann eine Dosissteigerung auf 600 oder 800mg versucht werden ([3],

[12]). In einer Phase-1-Studie der EORTC¹ wurde 800mg Imatinib als maximale tolerable Dosis gefunden, unter 1000mg Imatinib traten höhergradige Nebenwirkungen auf ([29], [26]).

Ein Nachteil ist, daß GIST im Verlauf der Behandlung früher oder später resistent gegen die Imatinib-Behandlung werden und dann eine verminderte Ansprechrate und erneute Progression zeigen. Die Gründe hierfür sind unklar, bei einigen sekundär nicht mehr ansprechenden GIST konnten Punktmutationen in Exons 11, 17 und 13 der Tyrosinkinase KIT gefunden werden, allerdings lag bei vielen resistent gewordenen Patienten auch keine nachweisbare Mutation vor ([12]). Bis jetzt liegen keine endgültigen Daten über die durchschnittliche Zeit des Ansprechens von GIST auf Imatinib-Behandlung vor, in [3] war nach 24 Wochen mittlerer Behandlungsdauer der in die Studie integrierten Patienten noch nicht die mediane Ansprechdauer erreicht. Bei einigen Patienten lag zum Zeitpunkt des Daten-Cut-Off bereits ein 46 Wochen dauerndes Ansprechen vor, bei der von Joensuu in [14] beschriebenen Patientin sogar 22 Monate. In [26] waren 80% der Patienten 9 bis 13 Monate nach Studienbeginn noch in Behandlung mit Imatinib. In [11] wird berichtet, daß nach 18 Monaten in einer Studie mit 47 Patienten nur noch 71% der initial erfolgreich Behandelten keine Progression zeigten.

¹¹ EORTC steht für European Organisation for Research and Treatment of Cancer.

Eine Verlängerung der Überlebenszeit und verbesserte Lebensqualität ist für viele mit Imatinib behandelte Patienten zu erwarten. So zeigten sich in [3] und [26] deutliche Verbesserungen der Patienten im WHO „performance status“. In [26] hatten 75% der Patienten (27 von 36 Patienten) vor Behandlung mit Imatinib tumorassoziierte Symptome, 24 Patienten hatten unter der Behandlung eine Besserung und dies häufig schon innerhalb einer Woche nach Behandlungsbeginn.

Genauere Daten wurden in zwei Multicenter-Phase-3-Studien der EORTC und des National Cancer Institute in Europa und den USA erhoben, wobei 1500 GIST-Patienten hier randomisiert entweder 400 oder 800mg Imatinib erhielten. Die Ergebnisse liegen zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht vor ([29], [26]). Bisher wurde Imatinib nur in palliativen Therapiesituationen gegeben, ob auch eine adjuvante oder neoadjuvante Therapie sinnvoll ist, muß noch untersucht werden ([11]). Hierfür läuft für Patienten mit intermediärem und hohem Risiko momentan eine EORTC-Studie ([12]).

Die Behandlung ist sehr teuer: Je nach Dosierung (400, 600 oder 800mg) sind monatliche Therapiekosten von 2871€ bis 5742€ zu erwarten. ([6], [30])

Nach der Entwicklung von Glivec werden jetzt auch andere medikamentöse Verfahren untersucht. Ein weiterer Tyrosinkinase-Inhibitor namens SU11248 wird momentan in klinischen Studien getestet.

SU11248 ist ebenfalls oral anwendbar. Es hemmt neben PDGFRA auch andere Tyrosinkinasen. 65 Patienten, die Imatinib resistent waren, zeigten ein Ansprechen auf das neue Pharmakon. Weitere Studien laufen bezüglich zusätzlich zu Imatinib gegebener Medikamente. Hierbei handelt es sich um PKC412, einen Proteinkinase-C-Inhibitor, und um RAD001, ein Rapamycin-Derivat. Als weitere Therapieverfahren werden heute lokale Maßnahmen mit zum Beispiel Radiofrequenzablation oder laserinduzierter Therapie von Lebermetastasen probiert. ([12], [15], [14], [22], [31], [6], [11], Internet²)

Dignitätsbestimmung

Bei GIST ist die Zuordnung der Tumore als benigne oder maligne bei Erstdiagnose sehr schwer. Oft lässt erst der klinische Verlauf erkennen, welche Dignität vorliegt. Einige Autoren vermuten, daß alle GIST maligne sind und nur unterschiedlich aggressiv sind ([11], [29], [26], [5], [27]). Von mehreren Autoren wurden Daten veröffentlicht über Parameter, die mit einer gewissen Verlaufsform korreliert sind, z.B. Neigung zur Metastasierung. Aber selbst bei Kombination von Histologie, Makroskopie und Klinik ist eine Prognose bezüglich des weiteren klinischen Verhaltens oft nicht korrekt. Zusätzlich erschwert wird

² www.sarkome.de, www.liferaftgroup.com

das Unterfangen Dignitätsbestimmung durch die kleinen Fallzahlen aufgrund der Seltenheit von GIST. Außerdem gehen einige Autoren auch davon aus, dass an verschiedenen Orten im Gastrointestinaltrakt auch unterschiedliche Untertypen von GIST vorkommen, die dann nicht die gleichen klinischen, morphologischen und immunhistochemischen Eigenschaften hätten und für die wiederum unterschiedliche Kriterien bei der Dignitätsbestimmung angewandt werden müssen. ([7], [9], [34]) In [7] wird gezeigt, daß zumindest für die duodenalen GIST anhand der Histologie gute prognostische Aussagen möglich sind. Übersichten über Risikostratifizierung finden sich in [13] und [11].

Aus der Literatur zusammengefasst finden sich in **Tabelle 12** und **13** Kriterien, die für einen eher benignen oder eher malignen Tumor sprechen.

Lokalisation in Magen, je nach Autor auch Speiseröhre oder Dickdarm	
Makroskopie: Durchmesser kleiner 4,5-5cm, gut abgegrenzt	
Histologie:	<ul style="list-style-type: none"> - eher größere, uniforme spindelförm./epitheloide Zellen - niedriger Zellgehalt - organähnliches Muster - monomorphe Kerne - eher wenige oder gar keine Mitosen - keine Mukosainvasion - Skeinoid Fibers
Immunhistochemie: CD34 negativ	

Tabelle 12: Allgemeine Kriterien eher benigner GIST ([4], [7], [9], [13], [16], [37], [21], [29], [27])

Lokalisation in Dünndarm, je nach Autor auch Speiseröhre oder Dickdarm	
Makroskopie: Durchmesser größer 4,5-5cm	
Neigung zu Rezidiven	
Metastasen	
Nekrosen	
Kit-Mutation	
Histologie:	<ul style="list-style-type: none"> - kleine Zellen - hoher Zellgehalt - DNA-Aneuploidie - Kernpleomorphie - eher viele Mitosen - Mukosainvasion - Invasion angrenzender Organe oder Blutgefäße - Koagulations-Nekrosen - in ausgewählten Arealen, vor allem submukös, durchaus auch benigne erscheinende Areale
Immunhistochemie: CD34 positiv	

Tabelle 13: Allgemeine Kriterien eher oder sicher maligner GIST ([4], [7], [9], [13], [15], [20], [37], [12], [28], [31], [35], [36], [21], [27])

Ein häufig verwendetes Einteilungsmerkmal ist die Mitosenhäufigkeit. Allerdings werden in unterschiedlichen Literaturstellen auch nicht immer die gleichen Zahlen für die Schwelle zwischen Niedrig- und Hoch-Risiko-Tumoren genannt: Es finden sich Angaben zwischen zwei und zwanzig Mitosen pro 50 HPF als Grenze zwischen benignen und malignen Tumoren ([7], [9], [13], [36], [37], [40], [11], [21], [29], [24]). Teils wird auch noch für die unterschiedlichen histologischen Subtypen eine verschiedene Grenze gezogen: In [31] wird $>5/30$ HPF für spindelzellige GIST benutzt, $>2/30$ HPF für epitheloidzellige. Die Schwelle der Mitosenhäufigkeit, die zur Einstufung in benigne bzw. maligne benutzt wird, ist bei epitheloiden GIST niedriger als bei spindelzelligen GIST und bei Kolontumoren niedriger als im übrigen Gastrointestinaltrakt anzusetzen. ([9], [13], [28], [31]) Allerdings zeigte sich, daß auch Tumoren mit wenigen Mitosen metastasieren können. Somit ist häufig das maligne Potential eines Tumors nur unsicher einzuschätzen ([21]). Ebenfalls Uneinigkeit besteht in den Veröffentlichungen bezüglich der Auswirkung des histologischen Typs eines GIST: Einige Autoren halten epitheloide Tumoren für assoziiert mit einer schlechteren Prognose, viele Autoren haben aber in univariater Analyse keinen signifikanten Unterschied darstellen können. ([20], [28], [5], [27]) Je nach Untersucher wird teilweise auch die Zahl der Mitosen nicht richtig gezählt, häufiger scheinen hier dann falsch zu niedrige Ergebnisse vorzuliegen. Diese Tumoren werden in-

korrekt in eher benigne Kategorien eingeteilt, wie sich in retrospektiven Studien mit erneuter Beurteilung von Schnitten herausstellte. Das Problem wird durch die Seltenheit der GIST und die damit verbundene Unerfahrenheit vieler Untersucher mit GIST hervorgerufen ([4]).

Bei Lewin (in [28] zitiert) wird eingeteilt in maligne und benigne Tumoren sowie Tumoren von unsicherem Potential. Zur Einstufung werden verschiedene Tumoreigenschaften herangezogen, die in **Tabelle 14** aufgelistet sind.

Sichere Faktoren	High-risk-Faktoren
Metastasen	Tumor größer 4-5,5cm
Infiltration Muscularis propria	hoher Zellgehalt
Invasion angrenzender Organe	Kernpleomorphie
	Nekrosen
	Blutgefäßinvasion
	epitheloides Zellbild

Tabelle 14: Sichere Faktoren und High-risk-Faktoren für Malignität nach Lewin (zitiert in [28])

Dabei ist für die Einstufung in die maligne Klasse das Vorhandensein von einem sicheren Faktor oder zwei High-risk-Faktoren notwendig. Für benigne Tumoren wird das vollständige Fehlen von High-risk-Faktoren gefordert. Die Tumoren, die einen High-risk-Faktor aufweisen, werden in die „unsicheres Potential“-Kategorie eingereiht. In der neuen Nomenklatur wird auch nicht mehr in benigne oder maligne eingeteilt, sondern das Risiko eines malignen Verlaufs wird eingeschätzt (als gering, intermediär oder hoch) ([11]). In der neuesten Übereinkunft zur Risikostratifizierung von 2002 wird von einer Konsensus-Konferenz sogar in vier Gruppen eingeteilt: sehr niedriges, niedriges, intermediäres und hohes Risiko. Die dafür verwendeten Größengrenzen und Mitosenzahlen sind in **Tabelle 15** zusammengefaßt. Zusätzlich muß aber erwähnt werden, daß auch sehr kleine und mitosenarme GIST gelegentlich Metastasierung zeigen ([5]).

	Größe	Mitosenzahl
sehr niedriges Risiko	<2cm	<5/50HPF
niedriges Risiko	2-5cm	<5/50HPF
intermediäres Risiko	<ul style="list-style-type: none"> • <5cm • 5-10cm 	<ul style="list-style-type: none"> • 6-10/50HPF • <5/50HPF
hohes Risiko	<ul style="list-style-type: none"> • >5cm • >10cm • jede Größe 	<ul style="list-style-type: none"> • >5/50HPF • jede Mitosenzahl • >10/50HPF

Tabelle 15: Größen- und Mitosen-Grenzen zur Risikostratifizierung von GIST (nach Fletcher et al. [5])

Anhand der Immunhistochemie konnte laut der Ergebnisse mehrerer Studien keine Prognose bezüglich der Dignität abgegeben werden ([7], [13], [23], [21], [5], [24], [32]). In einer Studie war aber alleinige **Vimentin**positivität mit maligner Verlaufsform korreliert ([9]). In einer anderen Studie wird **CD 34** nur bei malignen Tumoren gefunden, hier allerdings auch nicht durchgehend ([37]). Mit maligner Verlaufsform korreliert sind Mutationen im **c-Kit-Rezeptor** Exon 9, 11 13 beschrieben ([17], [23]); eine andere Studie zeigt jedoch keine Auswirkungen von c-Kit-Mutationen auf die Überlebensrate, ebenso wenig wird hier CD34 als verwertbarer Prädiktor gefunden ([38]). Eine missense-Mutation des Exons 11 des c-Kit-Rezeptors wird in [11] und [33] mit einer günstigen Verlaufsform in Verbindung gebracht.

PCNA (proliferating cell nuclear antigen) Antikörperfärbungen markierten im Mittel 16,1% der Zellen benigne eingestufte und 39,3% der Zellen maligne eingestufte Tumoren. Dies ist allerdings für prognostische Zwecke schlecht zu verwerten, da sich beträchtliche Streuung und Überlappung der Färbeindexbereiche fanden. Tumoren mit einem PCNA-Index >10% (mehr als 10% angefärbte Zellen) werden von Franquemont zusammen mit Größe über 5cm und mehr als zwei Mitosen pro 10HPF als High-risk-GIST eingestuft ([7], Franquemont zitiert in [13]). Für **Ki-67** fand sich mit mittleren Anfärbungen (als **MIB-1-Index** bezeichnet) von 18,2% beziehungsweise 20,3%

für benigne beziehungsweise maligne Tumoren kein signifikanter Unterschied in [7]. Wang et al., Carillo et al. sowie Rudolph et al. fanden Ki-67 jedoch in ihren Studien als signifikanten Parameter ([38], zitiert in [9] und [13]).

Überlebensrate

Die Überlebensrate von Patienten mit GIST ist deutlich unterschiedlich je nach Präsentationsstatus. Die meisten vorliegenden Daten wurden vor Einführung von Imatinib in die adjuvante Therapie erhoben. Man muß heute von deutlich längeren Überlebenszeiten für die meisten hiermit Behandelten ausgehen, gegenüber den vor dieser Therapieoption veröffentlichten Zahlen. Im Folgenden sollen trotzdem die in der momentan vorliegenden Literatur veröffentlichten Daten über die Überlebensrate dargelegt werden. Laut [2], [25], [19], [20], [40] und [27] fand sich ein Einjahresüberleben von etwa 69%. Nach drei Jahren waren noch 38-44% der Patienten am Leben, nach fünf Jahren 22-40%. Die mittlere Überlebenszeit betrug 32 Monate ([40]). Wenn man die Patienten je nach Präsentationsstatus getrennt nachverfolgte, zeigten sich für Primärtumoren ohne Filialisierung mittlere Überlebenszeiten von 31-66 Monaten und eine Fünf-Jahres-Überlebensrate von 54%. Patienten, die bereits bei der Erstvorstellung Me-

tastasen aufwiesen, überlebten 19-22 Monate im Mittel, und Patienten mit Lokalrezidiv hatten nur eine mittlere Überlebenszeit von 12 Monaten ([2], [7], [40]). Die Patienten, bei denen der Tumor nicht komplett resezierbar war, konnten im Mittel nur 9 bis 12 Monate Überleben erwarten ([2], [4], [19], [40]), nur Ng beschrieb in [4] hierfür ein etwas längeres Überleben von 23 Monaten im Mittel. Ein metastasierter GIST endet für 80% der Patienten tödlich, das mittlere Überleben betrug je nach Quelle 22 bis 31 Monate, bei Kombination von Lokalrezidiv und Metastasen sogar nur 9 Monate ([2], [7], [9], [28]). Die Überlebensdauer abhängig vom Präsentationsstatus wird in **Tabelle 16** dargestellt anhand von DeMatteo und Ng in ([2],[25]) veröffentlichter Daten.

Tumorstatus	Anteil Patienten in % (n=200 bzw.189)	mittl. Überlebenszeit in Monaten
Primärtumor	46%/ 53%	60/46
Lokalrezidiv	7%/-	12/-
Metastasen*	47%/ 21%	9-23/ 19

Tabelle 16: Medianes Überleben abhängig von Tumorstatus bei Primärpräsentation (nach [2] [25])

Zusätzlich wird die Prognose von GIST-Patienten durch die Differenzierung ihrer Tumoren beeinflusst. In [40] wird beschrieben, daß Patienten mit niedrig differenzierten GIST nur 19 mediane Überlebenszeit hatten, wohingegen Patienten mit einem hoch differenzierten GIST im Mittel 55 Monate überlebten. Diese Daten bestätigt auch Pierie in [27], der signifikant bessere Überlebensraten und weniger Metastasierung für hoch differenzierte Tumore fand, wohingegen niedrig und intermediär differenzierte Tumore gleich abschnitten. Auch bei Singer in [33] sind die hoch differenzierten Tumore diejenigen, die mit hohen Überlebensraten korreliert sind, die intermediären schneiden hier nur wenig schlechter ab, und die niedrig differenzierten ziegten auch die niedrigsten Überlebensraten.

Laut Vereet ([36]), Pierie ([27]) bzw. McGrath ([19]) treten in 40% bis 46% der primär als komplett reseziert angesehenen GIST Rezidive auf. DeMatteo ([2]) geht sogar von 55% Rezidiven auf, die nach fünf Jahren zu verzeichnen sind. Nach einem Jahr waren bereits 20% der von ihm untersuchten Patienten nicht mehr tumorfrei, nach zwei Jahren 33%. Noch höhere Zahlen für Lokalrezidive fand Ng in [25], wo bei 90% der Patienten der Tumor wieder auftrat, trotz initialer kompletter Resektion allen Tumorgewebes. Die mittlere Dauer bis zum Rezidiv betrug bei ihm 18 Monate, und nach 24 Monaten hatten bereits 60% der Patienten ein Rezidiv.

Prognose bezüglich Überlebensrate

Jeder an Behandlung von Patienten mit GIST Beteiligte hat natürlich ein großes Interesse daran, Vorhersagen über die Prognose des Patienten erstellen zu können. Von verschiedenen Forschungsgruppen wurden Parameter veröffentlicht, die nach univariater oder multivariater Analyse als Prädiktoren zu verwenden sind. Diese sind in **Tabelle 17** zusammengefaßt.

	gute Prognose	schlechte Prognose	keine Auswirkung
univariate Analyse	<p>lokal begrenztes Wachstum geringe Tumorgroße (<5cm) hohe Differenzierung komplette Resektion niedriger Zellgehalt missense Mutation Exon 11</p> <p>Geschlecht weiblich ([11]) spindelzelliger Typ</p> <p>niedriger Mitose-Index</p>	<p>invasives Wachstum große Tumoren (>5,teils >10cm) niedrige/intermediäre Differenzierung inkomplette Resektion hoher Zellgehalt c-Kit-Mutationen: Exon 9 oder 13, Deletion/ Insertion Exon 11, Punktmutation Exon 17</p> <p>Geschlecht männlich ([11]) epitheloid. und gemischt. Histologie-Typ</p> <p>hoher Mitose-Index peritoneale Aussaat Tumorperforation intraoperativ Tumornekrose Blutung hoher Ki67-Index p53-Exprimierung c-Kit-Mutation</p>	<p>mikroskop. Resektionsrand frei</p> <p>Ausgangsorgan Alter Symptomatik Geschlecht ([25], [19], [40]) Expression von CD34, CD117</p>
multivariate Analyse	komplette Resektion	<p>Patientenalter > 50 Jahre inkomplette Resektion Tumorrupturn Invasion Nachbar-Organ inoperabler Tumor Metastasen hohe Mitoserate hoher Zellgehalt niedrige Differenzierung hoher Ki67-Index große Tumoren c-Kit Mutation</p>	

Tabelle 17: Prädikoren für gute/schlechte Prognose (Daten aus ([2], [25], [19], [9], [20], [35], [36], [38], [40], [11], [21], [27], [33])

Wenn man die Prädiktoren ansieht, ist bemerkenswert, daß ein histologisch freier Resektionsrand keine Auswirkung auf die Prognose hat. Dementsprechend verlangen die heute gängigen Therapieempfehlungen auch nur eine makroskopische, intraoperativ gesehene Tumorfreiheit als Maßgabe für das zu resezierende Gewebe. Laut mehreren Studien ([25], [40]) lässt auch die Lokalisation des Tumors keine Prädiktion auf eine günstige oder ungünstige Prognose zu. Dies überrascht aufgrund der Tatsache, daß GIST an Primärlokalisierung im Dünndarm zu einem höheren Anteil einen malignen Verlauf zeigen als diejenigen, die zum Beispiel im Magen lokalisiert sind. Andere Studien fanden eine Auswirkung der Tumorlokalisierung auf die Prognose.

Die normalerweise als Hinweis für malignes Tumorgeschehen angesehenen Faktoren wie invasives Wachstum, hohe Zellularität, Blutung, Tumornekrose, schlechte Differenzierung, hoher Ki67-Index und p53-Anfärbung sind bei GIST dann auch als mit einer schlechteren Prognose assoziiert gefunden worden. Auch daß lokal begrenztes Wachstum, geringe Tumorgöße, hohe Differenzierung und komplette Resektion des Tumors mit einer guten Prognose verbunden sind, ist zu erwarten. Somit sind diese in univariater Analyse gefundenen signifikanten Prädiktoren insgesamt im Bereich des von anderen Tumoren bekannten Verhaltens.

Ähnliche Prognosefaktoren waren auch bei multivariater Analyse als negative Prädiktoren zu verwenden, so zum Beispiel inkomplette oder unmögliche Tumorresektion, besonders große Tumoren sowie vorhandene Metastasierung. Im histologischen Bild waren hohe Zellularität und Mitoserate sowie hoher Ki67-Index Anzeichen für eine schlechte Prognose. All diese Faktoren erscheinen fast als notwendige Eigenschaften eines malignen Tumors und es erstaunt insofern nicht, daß sie mit malignem Verlauf assoziiert sind. Unklar bleibt jedoch der Grund dafür, daß GIST bei Männern laut einigen Studien eher zu malignem Verlauf neigen. Welche Schutzmechanismen bei Frauen aktiv sind oder ob bei Männern bestimmte geschlechtsspezifische Faktoren vorliegen, die für maligne Verlaufsform prädestinieren, ist noch nicht erforscht. ([2], [35], [38], [40])

Ein Risikofaktor für Rezidive und höhere Mortalität ist laut [35] die c-Kit-Mutation. Hier wird aber nicht erwähnt, ob diese Erkenntnis durch univariate Analyse zustande kommt. In [33] wird noch weiter aufgeschlüsselt nach dem Ort der c-Kit-Mutation, und deutlich schlechtere 5-Jahres-Überlebensraten fanden sich hier für alle Mutationen außer der missense Mutation des Exons 11.

Nachsorge

Bei GIST kann bis zum Auftreten einer Metastasierung ein sehr langer Zeitraum vergehen. So ist in [28] beschrieben, daß Metastasen erst zehn bis fünfzehn Jahre nach Erstdiagnose des GIST manifest wurden. Keine Daten liegen uns vor, ob auch Lokalrezidive nach so langer Zeit noch auftreten können. Auf jeden Fall ist aufgrund der möglichen sehr langen Latenz bis zum Erscheinen einer Filialisierung zu einer langen, eventuell sogar lebenslangen Nachbeobachtungszeit für GIST-Patienten zu raten. ([28], [5], [27]) Offizielle etablierte Richtlinien existieren diesbezüglich nicht. Im Rahmen der Nachsorge sollte zunächst eine Anamnese erhoben und eine klinische Untersuchung durchgeführt werden. Da GIST am häufigsten in die Leber metastasieren, ist eine Abdomen-Sonographie auf jeden Fall als obligat anzusehen. Eine peritoneale Metastasierung ist mit den heute existierenden bildgebenden Verfahren meist nur in sehr fortgeschrittenem Stadium zu vermuten, dann lassen sich Aszites und eventuell knotige Veränderungen nachweisen. Auch für das Erkennen einer retroperitonealen Filialisierung ist die Abdomen-Sonographie geeignet. Damit ist auch eine Lymphknoten-Metastasierung darzustellen, die beiden Letztgenannten treten allerdings insgesamt nur bei wenigen Patienten auf. Zum Nachweis von hepatischer oder intraabdominaler Lymphknoten Metastasierung ist auch ein Abdomen-Computer-

tomogramm mit Kontrastmittel sinnvoll. Skelettale Filiae finden sich bei GIST gelegentlich, sie können mit einer Skelett-Szintigraphie aufgefunden und dann per konventionellem Röntgen bestätigt werden. Selten wurden auch pulmonale Metastasen beschrieben, die eine Thorax-Röntgenuntersuchung im Rahmen der Nachsorgemaßnahmen als sinnvoll erscheinen lassen. Zur Überprüfung des Lokalbefundes der Resektionsstelle kann bei Lokalisation des Primärtumors in Magen oder Kolon eine endoskopische Untersuchung durchgeführt werden. Von Suster wurden die Nachsorgeuntersuchungen in halbjährlichen Abständen durchgeführt. ([28], [27])

In [13] wird von Irani diskutiert, ob GIST-Patienten routinemäßig second-look-Operationen unterzogen werden sollten, um eine peritoneale Metastasierung, soweit makroskopisch sichtbar, so weit wie möglich zu resezierieren im Sinne eines „Debulking“. Da oft nicht sicher ist, ob die Klassifizierung eines GIST als benigne oder Borderline wirklich korrekt ist, empfiehlt Suster in [28], daß auch für diese GIST-Entitäten eine Nachbeobachtung durchgeführt werden soll.

E. Fazit für die Praxis

Die sichere Diagnose eines GIST gelingt meist erst im Rahmen der endgültigen Histologie, zur abschließenden Verifizierung und Qualitätssicherung wurde von der Konsensus-Konferenz zur GIST-Einteilung von 2002 auch immer eine immunhistologische Untersuchung gefordert, auch wenn anhand der Histologie alleine die Diagnose zugeordnet werden könnte. Präoperativ endoskopisch entnommene Histologien tragen aufgrund der meist submukösen Lage der Tumore oft nicht zur Diagnosesicherung bei. Es sollten bei elektiven Eingriffen standardmäßig präoperativ eine Abdomen-Sonographie, Abdomen-Computertomographie, gegebenenfalls Endoskopie des befallenen Abschnittes des Gastrointestinaltraktes und eine Thorax-Röntgenaufnahme durchgeführt werden.

Bei in präoperativen Untersuchungen dargestellten submukösen Tumoren im Gastrointestinaltrakt sollte an GIST gedacht werden und diese bei der Operationsplanung mit berücksichtigt werden. Bei GIST wird in der durchgesehenen Literatur keine Lymphadenektomie gefordert, so daß bei feststehender Diagnose den zu operierenden Patienten die unnötig radikalere Operation mit Lymphknoten-Entfernung erspart werden kann. Als Operation sollte eine Entfernung des Tumors mit ausreichend Sicherheitsabstand erfolgen. Falls notwendig und möglich sollten dazu auch ausgedehnte Resektionen mit zum

Beispiel Entfernung von mehreren Organen durchgeführt werden, da eine komplette Entfernung allen Tumorgewebes mit deutlich höheren Überlebenszahlen assoziiert ist. Eine Schnellschnitt-Untersuchung der Resektionsränder zur Sicherung eines mikroskopisch freien Randes ist hierbei nicht erforderlich, da sich keine höhere Überlebensrate gegenüber Patienten mit nur makroskopisch freien Rändern zeigte.

Bei primär inoperablen Patienten und bei Auftreten von Metastasen kann mit Imatinib in Dosen von 400-800mg palliativ chemotherapeutisch behandelt werden. Ob adjuvante oder neoadjuvante Therapieansätze sinnvoll sind, wird momentan in Studien überprüft. Außerdem werden momentan noch weitere Chemotherapeutika erprobt: Einen ähnlichen Wirkansatz wie der Tyrosinkinase-Inhibitor Glivec hat SU11248, das auch andere Tyrosinkinasen hemmt und bei Glivec-Resistenzen noch Wirksamkeit zeigte. In Kombination mit Glivec werden ein Proteinkinase-Inhibitor oder ein Rapamycin-Derivat in Studien gegeben. Um eine optimale, dem neuesten Stand entsprechende Therapie neben der gegebenenfalls möglichen Operation gewährleisten zu können, sollten Patienten mit GIST immer an ein Zentrum angebunden werden und möglichst in kontrollierte, randomisierte Studien einbezogen werden. Hierdurch kann dann auch die Therapie für weitere Patienten dieses immer noch relativ seltenen Krankheitsbildes verbessert werden.

Nach heute gängiger Meinung sind GIST immer als maligne einzustufen, es zeigen sich nur unterschiedliche Verläufe mit verschieden hohem Rezidiv- und Metastasierungs-Risiko. 2002 wurden in einer Konsensus-Konferenz Grenzen für Mitosenhäufigkeit und Tumorgröße festgelegt, anhand derer man GIST in die Risikogruppen einteilen kann (siehe Tabelle 17). Eine solche Prognose wird leider in einem (hoffentlich geringen) Anteil der Tumore falsch sein, da auch sehr kleine und mitosenarme GIST metastasieren beziehungsweise rezidivieren können. Außerdem kann bei jedem GIST eine lange Latenz zwischen Primärtumor und dessen Therapie und eventuellem erneuten Auftreten des Tumors liegen. Aufgrund dessen muß der behandelnde Arzt einem Patienten mit GIST eine lebenslange Nachsorge mit regelmäßigen Untersuchungen inklusive Abdomen-Sonographien, Abdomen-Computertomographien, Röntgenaufnahmen des Thorax und Skelett-Szintigraphie und gegebenenfalls (bei entsprechender Lokalisation des Primärtumors) Endoskopie empfehlen.

Mit einer schlechteren Prognose verbunden sind insbesondere große, niedrigdifferenzierte, invasiv wachsende und mitosenreiche Tumore. Die GIST vom epitheloiden oder gemischten Typ wurden in Nachuntersuchungen mit höherem Risiko für malignen Verlauf gefunden. Patienten, die älter als fünfzig Jahre oder männlichen Geschlechtes sind, haben häufiger fatale Folgen des GIST zu befürchten. Auch bestimmte Mutationen des c-Kit-Rezeptors sind mit schlechterer Pro-

gnose assoziiert. Bei diesen Risikogruppen sollte eine besonders engmaschige Nachsorge angestrebt werden.

F. Zusammenfassung

Bei gastrointestinalen Stromatumoren, den häufigsten mesenchymalen Tumoren des GI-Traktes, handelt es sich um eine seltene Tumorentität. Der Begriff GIST wurde in den achtziger Jahren geprägt, später wurden nach genaueren Untersuchungen dieser Tumorart zusätzlich gefundenen Eigenschaften wie Ähnlichkeit mit interstitiellen Zellen von Cajal oder Nervenzellen durch neue Namen wie gastrointestinaler Schrittmacher Tumor oder autonomes Nervensystem Tumor (GIPACT, GANT) gewürdigt.

In dieser Arbeit wurden die Merkmale eines uns vorliegenden GIST-Kollektives mit den in der Literatur veröffentlichten Daten verglichen und im weiteren die Parameter zur Risikostratifizierung beleuchtet. Gleiche Eigenschaften bei unseren untersuchten GIST und denen der vorliegenden Studien fanden sich für Erkrankungsalter (Gipfel bei fünfzig bis sechzig Jahren), Primärtumorlokalisation (am häufigsten Magen gefolgt von Dünndarm), histologischen Subtyp (spindelzellig deutlich häufiger als epitheloid) und Tumorgröße (bei malignen/Hochrisiko Tumoren größer als bei benignen/Niedrigrisiko Tu-

moren). Die leichte Bevorzugung des männlichen Geschlechts der meisten Studienkollektive konnten wir bei ausgeglichener Geschlechtsverteilung (bei allerdings nicht statistisch signifikanter Patientenzahl) nicht nachvollziehen. Metastasierung findet meist in Leber und Peritoneum statt, die einzige uns bekannte Metastasierung bei unseren Patienten war ebenfalls peritoneal. Immunhistochemisch ist laut Literatur eine Expression von CD117 und Vimentin typisch, seltener lassen sich CD 34, sm-Aktin und S100 nachweisen. Desmin ist fast immer negativ. Dies ließ sich auch bei den von uns immunhistochemisch untersuchten GIST bestätigen. Da aber keiner der letztgenannten untersuchten immunhistochemischen Marker spezifisch für GIST ist, haben sie nur eine begrenzte Relevanz in der klinischen Praxis.

Die Immunhistochemie dient vor allem der Differentialdiagnose und Diagnosesicherung bei GIST. Zur Dignitätsbestimmung werden Proliferationsmarker wie Ki67 und PCNA herangezogen, eine genaue Auftrennung in benigne beziehungsweise maligne läßt sich aber normalerweise aufgrund großer Überlappungsbereiche nicht erreichen.

In den neunziger Jahren wurde entdeckt, daß der bei GIST fast immer positive Marker CD117 in der Tumorgenese eine entscheidende Rolle spielt. Diese transmembranäre Tyrosinkinase, die normalerweise Zellwachstum und -überleben reguliert, findet sich bei GIST häufig mutiert und dadurch dann konstant auch ohne Liganden-Bin-

dung aktiviert. Die in verschiedenen Exons des kodierenden Gens gefundenen Mutationen sind teils mit deutlich schlechteren Verläufen assoziiert. Ein anderer bei GIST häufig mutiert gefundener Marker ist PDGFRA, bei dem es sich ebenfalls um eine Tyrosin-Kinase handelt.

Beide enthemmten Tyrosin-Kinasen lassen sich durch den Wirkstoff Imatinib hemmen, der seit wenigen Jahren als zusätzliche, nur palliativ zugelassene Therapieoption bei GIST zur Verfügung steht. Bis dahin war nur die operative Therapie mit Tumorresektion (üblicherweise ohne Lymphadenektomie wegen nur seltener lymphatischer Metastasierung) als wirksam beschrieben. Diese bleibt auch die einzige kurative Möglichkeit, da die meist gut verträgliche Imatinib-Therapie im Verlauf durch Resistenzentwicklung der GIST ausgebremst wird. Da GIST aber eine hohe Rate von lokalen oder fernmetastatischen Rezidiven zeigen, war die Entdeckung der Imatinib-Option eine hoch willkommene Erweiterung des bis dahin begrenzten therapeutischen Spektrums und hat zu deutlichen Verlängerungen der Überlebenszeit geführt.

Zur genaueren Vorhersageermöglichung über die Prognose eines GIST-Patienten wurden in Studien zahlreiche Einflußgrößen in uni- und multivariater Analyse untersucht. Am relevantesten für eine gute Prognose fanden sich kleiner Tumordurchmesser mit lokal begrenztem Wachstum, der einen makroskopisch freien operativen Resekti-

onsrand erlaubt sowie histologisch wenige Mitosen und ein spindezelliger Tumor-Subtyp.

Um die häufigen Lokalrezidive beziehungsweise eine Metastasierung frühzeitig zu entdecken und die Option auf entweder erneute operative oder chemotherapeutische Therapiemaßnahmen zu nutzen, sollten lebenslange und ausreichend engmaschige Nachsorgeuntersuchungen durchgeführt werden. Die Behandlung von GIST sollte nur im Rahmen von randomisierten, kontrollierten klinischen Studien erfolgen, um weitere Therapieoptimierungen zu ermöglichen und mehr über dieses immer noch mit vielen Unklarheiten behaftete Krankheitsbild zu lernen.

G. Literaturverzeichnis

- [1] Carney JA (1983): The triad of gastric epithelioid leiomyosarcoma, pulmonary chondroma, and functioning extraadrenal paraglioma: A five-year review. *Medicine* 62/3: 159-169

- [2] DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, Mudan SS, Woodruff SM, Brennan MF (2000): Two hundred gastrointestinal stromal tumors- Recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Annals of Surgery* 231/1: 51-58

- [3] Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD et al. (2002): Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* 347/7: 472-480

- [4] Dougherty MJ, Compton C, Talbert M, Wood WC (1991): Sarcomas of the gastrointestinal tract. Separation into favorable and unfavorable prognostic groups by mitotic count. *Ann Surg* 214: 569-574)

- [5] Fletcher DM, Berman JJ, Corless C et al. (2002): Diagnosis of Gastrointestinal Stromal Tumors: A Consensus Approach. *Hum Pathol* 33: 459-465

- [6] Gattermann N (2003): Kurzbewertung Imatinib – Handelsname: Glivec. *tägl prax* 44/1:149-154
- [7] Goldblum JR, Appelman HR (1995): Stromal tumors of the duodenum. A histologic and immunohistochemical study of 20 cases. *Am J Surg Pathol* 19:71-80
- [8] Heinrich M, Corless CL, Duensing A et al. (2003): PDGFRA Activating Mutations in Gastrointestinal Stromal Tumours, *Science* 299: 708-710
- [9] Hillemans M, Höfler H (2000): Aktuelle Klassifikation des gastrointestinalen Stromatumors. *Chirurg* 71: 1327-1334
- [10] Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y et al. (1998): Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 279:577-580
- [11] Hohenberger P, Reichardt P, Stroszczyński C, Schneider U, Hossfeld DK (2003): Gastrointestinale Stromatumoren – Tumorentität und Therapie mit Imatinib. *Dtsch Arztebl* 100: A 1612-1618
- [12] Hohenberger P, Reichardt P, Stroszczyński C, Schneider U, Hossfeld DK (2004): Gastrointestinale Stromatumoren – Tu-

morentität und Therapie mit Imatinib – Diskussion. Dtsch
Arztebl 101: B 545-547

- [13] Irani S, Fartab M (1999): Gastrointestinaler Stromatumor: ein chirurgisch-onkologisches Sorgenkind?. Chirurg 70: 259-264
- [14] Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M (2001): Effect of the tyrosine kinase inhibitor ST1571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. N Engl J Med 344: 1052-1056
- [15] Junker A (2002): Highlights einer Großveranstaltung. Dtsch Arztebl 42: B 2348-2349
- [16] Kindblom LG, Remotti HE, Aldenborg F, Meis-Kindblom JM (1998): Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT). Gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal. Am J Pathol 152: 1259-1269
- [17] Lasota J, Wozniak A, Sarlomo-Rikala M et al. (2000): Mutations in exons 9 and 13 of KIT gene are rare events in gastrointestinal stromal tumors. Am J Pathol 157: 1091-1095
- [18] Mazur MT, Clark HB (1983): Gastric stromal tumors - Reappraisal of Histogenesis. Am J Surg Pathol 7: 507- 519

- [19] McGrath PC, Neifeld JP, Lawrence W, Kay S, Horsley JS, Parker GA (1987): Gastrointestinal sarcomas. Analysis of prognostic factors. *Ann Surg* 206: 706-710
- [20] Medina-Franco H, Eltoum IE, Urist MM, Heslin MJ (2000): Primary gastrointestinal sarcomas. *Am Surg* 66: 1171-1175
- [21] Miettinen M, Lasota J (2001): Gastrointestinal stromal tumors—definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch* 438: 1-12
- [22] Miettinen M, Sobin LH (2001): Gastrointestinal stromal tumors in the appendix. A clinicopathologic and immunohistochemical study of four cases. *Am J Surg Pathol* 25 (11): 1433-1437
- [23] Miettinen M, Sobin LH, Sarlomo-Rikala M (2000): Immunohistochemical spectrum of GISTs at different sites and their differential diagnosis with a reference to CD117 (KIT). *Mod Pathol* 13 (10): 1134-1142
- [24] Miettinen M, Virolainen M and Sarlomo-Rikala M (1995): Gastrointestinal Stromal Tumors – Value of CD34 Antigen in their Identification and Separation from True Leiomyomas and Schwannomas. *Am J Surg Pathol* 19 (2): 207-216

- [25] Ng EH, Pollock RE, Munsell MF, Atkinson EN, Roemsdal MM (1992): Prognostic factors influencing survival in gastrointestinal leiomyosarcomas. Implications for surgical management and staging. *Ann Surg* 215: 68-77
- [26] van Oosterom T, Judson I, Veerweij J et al. (2001): Safety and efficacy of Imatinib (STI571) in metastatic gastrointestinal stromal tumors: a phase 1 study. *Lancet* 358: 1421-1423
- [27] Pierie JPEN, Choudry U, Muzikansky A et al. (2001): The Effect of Surgery and Grade on Outcome of Gastrointestinal Stromal Tumors, *Arch Surg* 136: 383-389
- [28] Pross M, Manger T, Schulz HU, Lippert H, Roessner A, Günther T (1999): Gastrointestinale Stromatumoren (GIST) - Probleme in Diagnostik und Therapie. *Chirurg* 70: 807-812
- [29] Reichardt P, Pink D, Hohenberger P (2002): Paradigmenwechsel in der Therapie gastrointestinaler Stromatumoren. *Onkologe* 8: 378-383
- [30] Rote Liste Service GmbH (2004): Rote Liste 2004 - Arzneimittelverzeichnis für Deutschland (einschließlich EU-Zulassungen und bestimmter Medizinprodukte), ECV Editio Cantor Verlag, Aulendorf

- [31] Rubin P, Singer S, Tsao C et al. (2001): KIT activation is a ubiquitous feature of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Research* 61: 8118-8121
- [32] Sarlomo-Rikala M, Kovatich AJ, Barusevicius A et al. (1998): CD117: A Sensitive Marker for Gastrointestinal Stromal Tumors That Is More Specific Than CD34. *Mod Pathol* 11(8): 728-734
- [33] Singer S, Rubin BP, Lux ML et al. (2002): Prognostic Value of KIT Mutation Type, Mitotic Activity and Histologic Subtype in Gastrointestinal Stromal Tumors. *J Clin Oncol* 20: 3898- 3905
- [34] Suster S, Sorace D, Moran CA (1995): Gastrointestinal stromal tumors with a prominent myxoid matrix. *Am J Surg Pathol* 19(1): 59-70
- [35] Taniguchi M, Nishida T, Hirota S et al. (1999): Effect of c-kit mutation on prognosis of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Research* 59: 4297-4300
- [36] Vereet PR, Clausing TA, Schoepp C (2000): Prinzipien des chirurgischen Vorgehens beim Stromatumor. *Chirurg* 71: 1335-1344

- [37] Wang L, Vargas H, French S (2000): Cellular origin of gastrointestinal stromal tumors – A study of 27 cases. Arch Pathol Lab Med 124: 1471-1475
- [38] Wang X, Mori I, Tang W et al. (2002): Gastrointestinal stromal tumors: Are they of cajal cell origin?. Exp Mol Pathol 72: 172-177
- [39] Wittekind C, Meyer HJ, Bootz F (2002): UICC TNM Klassifikation maligner Tumoren. Springer, Berlin Heidelberg New York
- [40] Yao KA, Talamonti MS, Langella RL et al. (2000): Primary gastrointestinal sarcomas: Analysis of prognostic factors and result of surgical management. Surgery 128: 604-612

Lebenslauf

Name Anja Elisabeth Läer, geb. Albrecht
Geburtsdatum 04.11.1972
Geburtsort Frankfurt am Main
Nationalität deutsch
Familienstand verheiratet mit Leonhard Läer
Eltern Dr. Irmgard Albrecht, geb. Matzke, Gynäkologin und Franz Albrecht, Rechtsanwalt
Geschwister Florian, Silja und Julia Albrecht

Schulbildung
1978-1982 Grundschule II Marktredwitz
1982-1991 Otto-Hahn-Gymnasium Marktredwitz, 1991
Abitur
2-5/1988 Austauschschülerin Canberra Church of
England Girls Grammar School, Australien

Universitäre Ausbildung: Medizinstudium
1991-1994 Universität des Saarlandes, Homburg
1994-1995 Universitetet i Oslo, Norwegen
1995-1998 Philipps-Universität Marburg
1998-1999 Praktisches Jahr am Klinikum Osnabrück
(Westfälische Wilhelms-Universität Münster)
11/1999 Drittes Staatsexamen
7/2001 Approbation

Berufliche Tätigkeit
1/2000-6/2002 Klinikum Osnabrück, Abteilung für Allgemein-,
Thorax- und Gefäßchirurgie, Chefarzt Prof. Dr.
Clemens
seit 6/2002 Klinikum Ibbenbüren, Medizinische Klinik,
Chefarzt Prof. Dr. Ritter

Danksagung

Herrn Prof. Dr. Krech danke ich für das zur Verfügung gestellte Thema, die unkomplizierte Betreuung und die immer freundliche Unterstützung im Verlauf der Entstehung der vorliegenden Arbeit.

Bei Frau Wiethaup, der Sekretärin des Pathologischen Institutes, möchte ich mich für das Heraussuchen der GIST aus dem Einsendegut und für Hilfe bei Terminabsprachen bedanken.

Herrn Dr. Krüer schulde ich Dank für das Photographieren und digitale Speichern der histologischen Schnitte.

Meine Eltern gestanden mir alle Freiheiten zu, die ich brauchte, waren aber nötigenfalls immer zur Stelle mit Fürsorge und Zuversicht und notfalls Kartoffelpuffern – alles Weitere zu erwähnen würde den Rahmen dieser Danksagung sprengen.

Meine Geschwister seien stellvertretend für die ganze Familie und Schwiegerfamilie erwähnt – ohne die heiteren Stunden mit ihnen hätte mancher nur langsame Fortschritt bei dieser Arbeit deutlich mehr auf das Gemüt gedrückt.

Und zuletzt möchte ich mich bei meinem lieben Mann Leonhard Lärer für engagierte Unterstützung bei den Computer-Tücken und biomathe-matische sowie tierpflegerische Erklärungen bedanken. Ohne seine Geduld, Nachsicht und Motivationshilfen wäre das Schreiben dieser Danksagung wohl nicht nötig gewesen.