Molekularbiologische Evaluation prognostischer Parameter in GIST

Entwicklung eines integrativen Modells der Tumorprogression

Gastrointestinale Stromatumoren (GIST) sind die häufigsten mesenchymalen Tumoren des Gastrointestinaltrakts und erst seit wenigen Jahren als eigenständige Entität definiert. Die Entdeckung von aktivierenden Mutationen der Gene *KIT* und *PDGFRA*, sowie selten auch *BRAF*, ermöglichte zahlreiche grundlegende Arbeiten über die molekularbiologischen Vorgänge bei der Tumorentstehung und

-progression dieser ungewöhnlichen Tumoren. Ungefähr 20% aller GIST zeigen ein malignes Verhalten und können metastasieren, wobei aus histomorphologischer Sicht keine klare Grenze zwischen benignen und malignen Fällen gezogen werden kann [1].

Zurzeit existieren zwei Risikoklassifikationen für die prognostische Einschätzung des klinischen Verhaltens von GIST,

die auf den klinisch-pathologischen Parametern Tumorgroße, Mitosenanzahl und anatomischer Lokalisation basieren [1, 2].

Die 2001 erstmalig angewendete Therapie mit dem Rezeptortyrosinkinase-Inhibitor Imatinib führte bei GIST zu einer dramatischen Verbesserung des Überlebens im metastasierten Zustand und ist inzwischen auch für die adjuvante Therapie zugelassen. Es besteht eine enge Korre-

Abb. 1 ▶ Makroskopische und histologische Beispiele von GIST. **a** Magen-GIST mit endoluminalem Wachstum. **b** Epithelioidzelliger GIST des Magens mit *PDGFRA*-Mutation. **c** Dünndarm-GIST mit extraluminalen Wachstum. **d** Spindelzelliger GIST des Magens mit *KIT*-Mutation

Tab. 1 Risikobeurteilung von GIST nach dem Vorschlag einer Konsensuskonferenz. (Adaptiert nach [1])

Risikogruppe	Tumorgröße	Mitosenanzahl
Sehr niedriges Risiko	<2 cm	<5/50 HPFs
Niedriges Risiko	2–5 cm	<5/50 HPFs
Mittleres Risiko	<5 cm oder 5–10 cm	und und 6–10/50 HPFs <5/50 HPFs
Hohes Risiko	>5 cm oder >10 cm oder jede Größe	und und und >5/50 HPFs jede Anzahl >10/50 HPFs

Tab. 2 Risikobeurteilung von GIST nach dem Vorschlag aus dem AFIP, basierend auf Follow-up-Daten von 1600 Patienten. (Adaptiert nach [2])

Gruppe	Tumorgröße	Mitosenanzahl	Magen Risikogruppe (% mit Tumorprogression)	Intestinum
1	≤2 cm	≤5/50 HPFs	Sehr niedriges Risiko (0%)	Sehr niedriges Risiko (0%)
2	>2 bis ≤5 cm		Niedriges Risiko (1,9%)	Niedriges Risiko (4,3%)
3a	>5 bis ≤10 cm		Niedriges Risiko (3,6%)	Intermediäres Risiko (24%)
3b	>10 cm		Intermediäres Risiko (12%)	Hohes Risiko (52%)
4	≤2 cm	>5/50 HPFs	Niedriges Risiko ^a	Hohes Risiko (50%)
5	>2 bis ≤5 cm		Intermediäres Risiko (16%)	Hohes Risiko (73%)
6a	>5 bis ≤10 cm		Hohes Risiko (55%)	Hohes Risiko (85%)
6b	>10 cm		Hohes Risiko (86%)	Hohes Risiko (90%)

^a Zu wenige Fälle für eine Aussage.

lation zwischen dem Genotyp im Tumorgewebe und dem Ansprechen auf die Therapie, so dass die Mutationsanalyse ein fester Bestandteil der molekularpathologischen Routinediagnostik geworden ist und einen hohen prädiktiven Stellenwert für die Therapie hat.

Eine aktuelle Aufgabe für die pathologische Beurteilung von GIST ist die Verbesserung der prognostischen Einschätzung durch Etablierung von neuen molekulargenetischen Parametern, insbesondere unter der Fragestellung welche Patienten eine adjuvante Therapie erhalten sollten. Ein integratives Modell der Tumorprogression von GIST auf der Basis molekularbiologischer Erkenntnisse kann hierfür wertvolle Hilfe leisten.

Prognostische Aussagekraft der klassischen klinisch-pathologischen Parameter

Wie bei fast allen Tumoren ist bei GIST die Tumorgröße mit dem Risiko für malignes Verhalten korreliert. Während Tumoren <2 cm fast immer einen benignen

Verlauf zeigen, nimmt mit steigender Größe das Risiko der Metastasierung zu.

Ein sehr wichtiger prognostischer Parameter ist die Mitosenanzahl, wobei GIST im Allgemeinen deutlich weniger Mitosen aufweisen als andere Sarkome wie z. B. Leiomyosarkome. Es werden 50 hochauflösende Gesichtsfelder (HPFs) in der 40er Vergrößerung ausgezählt, was einem Tumoreal von 11,9 mm² entspricht. Die prognostisch relevante Grenze liegt für GIST bei 5 Mitosen pro 50 HPFs. GIST mit >10 Mitosen pro 50 HPFs zeigen fast immer ein malignes Verhalten.

Es ist bereits länger bekannt, dass GIST des Magens – bei gleicher Tumorgröße – generell einen günstigeren klinischen Verlauf aufweisen als GIST des Dünn- und Dickdarms. Histomorphologisch zeigen GIST ein breites Spektrum vom zellarmen Typ über den sklerosierenden Typ mit geringer Kernpolymorphie bis hin zum zellreichen Typ und dem sarkomatoiden Typ mit höherer Kernpolymorphie, wobei keine klare Grenze zwischen benigner und maligner Morphologie gezogen werden kann. Nach Miettinen et al. [3, 4] können verschiedene spezielle Wachstums-

typen identifiziert werden, die sich zwischen Magen und Dünndarm unterscheiden. Häufig liegen jedoch Mischformen dieser Typen vor, und die Reproduzierbarkeit in der Routinediagnostik konnte bisher noch nicht gezeigt werden.

Einfacher ist die Unterscheidung der Wachstumsmuster in spindelzellig, epithelioidzellig und gemischt, wobei GIST mit einer *PDGFRA*-Mutation häufig vom epithelioiden Typ sind, während *KIT*-mutierte GIST eher spindelzellig wachsen (Abb. 1 a–d). Kürzlich konnte gezeigt werden, dass ein epithelioides Wachstumsmuster bei *KIT*-mutierten GIST des Magens ein sekundäres Wachstumsmuster darstellt und mit einer ungünstigen Prognose assoziiert ist [5].

Prognostische Aussagekraft der aktuellen Risikoklassifikationen

2002 erschien eine von einer internationalen Expertengruppe im Rahmen einer Konsensuskonferenz erstellte 4-stufige Risikoklassifikation, die auf der Tumorgröße und der Mitosenanzahl basiert ([1], Tab. 1). Parallel dazu wurde am „Armed Forces Institute of Pathology“ (AFIP) eine zweite Risikoklassifikation erarbeitet, die ebenfalls 4-stufig ist und zusätzlich als dritten Parameter die anatomische Lokalisation enthält. Die letztgenannte Risikoklassifikation wurde 2006 überarbeitet und mit klinischen Follow-up-Daten von mehr als 1600 Patienten unterlegt ([2], Tab. 2).

Der Vergleich der beiden Risikoklassifikationen an 103 Ro-resezierten primären GIST ohne adjuvante Therapie aus dem Göttinger GIST-Kollektiv zeigte, dass insbesondere GIST des Magens mit einer Größe von >5 cm und weniger als 5 Mitosen/50 HPFs, die nach der Konsensusklassifikation bereits zur intermediären (5–10 cm) oder Hochrisiko- (>10 cm) Gruppe gehören, tatsächlich ein eher niedriges Risiko für eine Tumorprogression aufweisen (<5% bzw. <10%), was auch der Einschätzung der Risikoklassifikation aus dem AFIP entspricht (Abb. 2 a, b).

Erstmals in der aktuellen Auflage von 2010 wurde auch von der WHO eine eigene TNM-Klassifikation für GIST vorgestellt [6], die weitgehend der AFIP-Klassifikation entspricht. Problematisch

bei allen 3 Klassifikationen ist die Grenze von ≤ 5 vs. > 5 Mitosen/50 HPFs: Nach der AFIP-Klassifikation hat ein GIST des Magens mit einer Größe von 5–10 cm ein niedriges Risiko für Malignität von 3,6% wenn 5 Mitosen/50 HPFs vorliegen (und der Patient erhält keine adjuvante Therapie), aber ein hohes Risiko für Malignität von 55% wenn 6 Mitosen/50 HPFs vorliegen (Indikation für eine adjuvante Therapie). Aus diesem Grund kommt der sorgfältigen lichtmikroskopischen Auszählung der Mitosenanzahl eine hohe Bedeutung zu und wird in der Zukunft evtl. durch immunhistochemische Färbungen besser standardisiert werden müssen.

Grundlagen der Molekularbiologie von GIST

GIST entstehen aus den Schrittmacherzellen des Gastrointestinaltrakts, den Cajal-Zellen, wobei verschiedene Typen von Cajal-Zellen unterschieden werden können. Aktivierende Mutationen in den Genen *KIT* und *PDGFRA* stellen alternative Ereignisse der Tumorentstehung von GIST dar und führen zu einer dauerhaften, ligandenunabhängigen Aktivierung dieser Rezeptortyrosinkinasen. Diese Aktivierung führt zu einer Phosphorylierung nachgeschalteter intrazellulärer Signalwege, wobei insbesondere die Achsen RAS-RAF-ERK und PI3K-AKT aktiviert werden. In der Folge kommt es u. a. zu einer vermehrten mRNA-Expression von Cyclin D1, was den Eintritt der Tumorzellen von der Ruhephase (G0) in die erste Phase (G1) des Zellzyklus stimuliert. Es bestehen jedoch zahlreiche Sicherungssysteme in der Zelle, um eine unkontrollierte Zellteilung zu verhindern, wie z. B. das Tumorsuppressorprotein p16^{INK4A}, welches den Übergang von der G1- in die S-Phase kontrolliert. Eine Inaktivierung dieser Kontrollmechanismen ermöglicht eine schnellere Zellteilung und gesteigerte Proliferation der Tumorzellen und stellt somit einen Mechanismus der Tumorentstehung dar.

Interessanterweise konnte bei GIST ein deutlicher Unterschied in der Häufigkeit früher Vorstufen mit einer Größe von < 1 cm, so genannter Mikro-GIST oder GIST-Tumorlets, und der Häufigkeit klinisch relevanter GIST beobachtet wer-

Pathologie 2010 · [Suppl 2] 31:161–166 DOI 10.1007/s00292-010-1333-y
© Springer-Verlag 2010

F. Haller

Molekularbiologische Evaluation prognostischer Parameter in GIST. Entwicklung eines integrativen Modells der Tumorentstehung

Zusammenfassung

Die Prognoseabschätzung von gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) erfolgt anhand der Parameter Tumorgroße, Mitosenanzahl und anatomische Lokalisation. Es existieren 2 Risikoklassifikationen und eine erstmalig vorgestellte TNM-Klassifikation für GIST, wobei die Klassifikation nach dem Vorschlag des „Armed Forces Institute of Pathology“ (AFIP) nach eigenen Erfahrungen am besten mit dem tatsächlichen Verlauf übereinstimmt. GIST mit „sehr niedrigem/niedrigem Risiko“ sind praktisch gutartig, während GIST mit „hohem Risiko“ fast alle metastasieren und von einer adjuvanten Therapie profitieren. Der sorgfältigen Zählung der Mitosenanzahl in 50 hochauflösenden Gesichtsfeldern kommt eine besondere Bedeutung bei der korrekten Einstufung in die Risikokategorien zu. Neben diesen klassischen Prognosefaktoren wurden bisher zahlreiche mo-

lekulargenetische Parameter vorgestellt, die mit der Prognose assoziiert sind und in der Zukunft die Prognoseabschätzung weiter verbessern können. Da die einzelnen molekulargenetischen Parameter teilweise mit den klinisch-pathologischen Parametern assoziiert bzw. sogar durch diese determiniert sind, ist ein integratives Modell der Tumorentstehung bei GIST sinnvoll und hilft, die prognostischen Faktoren im Kontext zu verstehen und zu bewerten. Insbesondere für GIST der Kategorie „intermediäres Risiko“ sind zusätzliche prognostische Faktoren notwendig, um den Verlauf korrekt prognostizieren zu können.

Schlüsselwörter

Gastrointestinaler Stromatumor · Tumorentstehung · Risikoklassifikation · Prognoseabschätzung · Molekularpathologie

Molecular biological evaluation of prognostic parameters in GIST. Development of an integrative model of tumor progression

Abstract

Prognosis evaluation in gastrointestinal stromal tumors (GIST) is currently based on tumor diameter, mitotic counts and anatomic localisation. There are two risk classifications as well as the first ever TNM classification for GISTs, whereby the risk classification according to the Armed Forces Institute of Pathology (AFIP) has the best correlation with clinical follow-up according to own experiences. „Very low/low risk“ GISTs are almost benign, while the majority of „high risk“ GISTs metastasize and benefit from adjuvant therapy. Careful evaluation of mitotic counts in 50 high-power fields is of particular relevance for correct risk classification. Apart from these classical prognostic factors, many molecular genetic parameters with correlation to fol-

low-up have been evaluated and may help to improve prognosis evaluation of GISTs in the future. Since most of the molecular genetic parameters are associated or even determined by the clinico-pathological parameters, an integrated model for tumor progression of GISTs is helpful to interpret the different factors in correlation to one another. In particular for „intermediate risk“ GISTs, additional parameters are needed for improved prognosis evaluation.

Keywords

Gastrointestinal stromal tumors · Tumor progression · Risk classification · Prognosis evaluation · Pathology, molecular

Abb. 2 ▲ Gegenüberstellung des tatsächlichen klinischen Verlaufs und der Risikoeinschätzung nach dem Vorschlag der Konsensuskonferenz (a) bzw. aus dem AFIP (b). Bei der AFIP-Klassifikation fallen weniger Fälle in die Gruppe der GIST mit „intermediärem Risiko“

Abb. 3 ▲ Beispiele für molekularbiologische Faktoren mit prognostischer Bedeutung. **a** KIT-Exon-11-Deletion. Rot unterlegte Gene der zentralen Signalkaskaden AKT, ERK und STAT sind auf mRNA-Ebene (Raute), Proteinebene (Kreise) oder auf posttranslatieller Ebene (Phosphorylierung, P) in GIST mit einer KIT-Exon-11-Deletion hochreguliert und führen zu einer verstärkten Zellproliferation. **b** 9p-Verlust. 9p-Verlust führt zu einer niedrigeren mRNA- und Proteinexpression der auf 9p21.3 lokalisierten Gene p16^{INK4A} und p15^{INK4B} (blau), was über eine verstärkte Inaktivierung des RB-Proteins durch posttranslationale Phosphorylierung (rot) zu einem erleichterten Übergang der proliferierenden Tumorzellen aus der G1-Phase in die S-Phase führt

den. Während erstere in bis zu 30% von Autopsiefällen gefunden wurden, weisen letztere eine sehr viel niedrigere Inzidenz von etwa 1,5/100.000 pro Jahr auf. Nach Agaimy et al. [7] geht wahrscheinlich ein großer Anteil der GIST-Tumors spontan regressiv zugrunde, obwohl häufig die gleichen Mutationen wie bei klinisch relevanten GIST vorliegen. Diese Beobachtung unterstreicht die Bedeutung des Auftretens weiterer genetischer Veränderungen für die Tumorphysiologie von GIST.

Mittels Array-basierter Genexpressionsprofilanalysen konnte gezeigt werden, dass sowohl zwischen GIST des Magens und des Dünn- und Dickdarms als auch zwischen GIST mit einer KIT- bzw. PDGFRA-Mutation Unterschiede be-

stehen, die zum unterschiedlichen biologischen Verhalten dieser Subgruppen von GIST beitragen können. Eine mögliche Ursache hierfür sind epigenetische Unterschiede wie z. B. differenzielle Methylierung in der Promoterregion wichtiger Schlüsselproteine und Transkriptionsfaktoren. Die Unterschiede in der Genexpression zwischen gastralen und intestinalen GIST bestätigen, dass eine Einbeziehung der anatomischen Lokalisation – wie bei der Risikoklassifikation nach dem AFIP – sinnvoll ist.

Prognostische Aussagekraft molekulargenetischer Parameter

KIT-/PDGFRA-Genotyp

Der Genotyp besitzt bei GIST eine prognostische Aussagekraft [8]: GIST mit einer Duplikation im Exon 9 des KIT-Gens und GIST mit einer Deletion im Exon 11 des KIT-Gens [9] weisen häufig einen ungünstigen klinischen Verlauf auf. Im Gegensatz dazu sind GIST mit einer PDGFRA-Mutation und GIST mit einer Duplikation im Exon 11 des KIT-Gens eher weniger aggressiv und haben eine günstige Prognose. Interessanterweise besteht jedoch parallel eine signifikante Korrelation des Genotyps mit der anatomischen Lokalisation: GIST mit einer PDGFRA-

Abb. 4 ► Integratives Modell der Tumorprogression. Im Verlauf der Tumorentstehung und -progression können primäre und sekundäre Faktoren unterschieden werden, wobei die sekundären Faktoren teilweise mit den primären Faktoren assoziiert bzw. durch diese determiniert sind. Die prognostische Bedeutung einzelner Faktoren muss daher immer im Kontext aller Faktoren betrachtet werden, wobei das integrative Modell hilfreich ist (Del/ Deletion, PM Punktmutation)

Mutation und GIST mit einer Duplikation im Exon 11 des *KIT*-Gens kommen häufiger im Magen vor, während GIST mit einer Duplikation im Exon 9 des *KIT*-Gens häufiger im Dünndarm auftreten. Hier liegt also eine Überlappung verschiedener prognostischer Parameter vor, was die Beurteilung der Aussagekraft der einzelnen Parameter erschwert. Im Gegensatz dazu kommen Deletionen im Exon 11 des *KIT*-Gens in GIST des Magens und des Darms gleich häufig vor. Exon 11 des *KIT*-Gens kodiert für die so genannte juxta-membranäre Domäne, die eine autoinhibitorische Funktion besitzt und physiologischerweise eine Autophosphorylierung (und damit Autoaktivierung) in Abwesenheit des Liganden verhindert. Es konnte gezeigt werden, dass Deletionen, die einen Verlust mehrerer Aminosäuren zur Folge haben, effektiver darin sind, diese autoinhibitorische Funktion zu zerstören, als Punktmutationen, die nur zum Austausch einer einzigen Aminosäure führen ([10], ■ Abb. 3 a).

Chromosomale Aberrationen

Chromosomale Aberrationen treten bei GIST in charakteristischen Mustern auf und zeigen eine signifikante Assoziation mit der anatomischen Lokalisation:

–14/–14q stellt bei Magen-GIST die erste und häufigste Aberration dar, während Dünndarm-GIST fast immer als erstes –1p und –15q aufweisen. Gunawan et al. [11] konnten anhand ihrer Beobachtungen ein Baummodell der molekularzytogenetischen Tumorprogression erstellen, in welchem ein Verlust des kurzen Arms von Chromosom 22 (–22q) ein Schlüsselereignis der weiteren Progression darstellt. Sie konnten darüber hinaus verschiedene sekundäre Aberrationen wie –9/–9p und +8q identifizieren, die eine hochsignifikante, ungünstige prognostische Bedeutung aufweisen. Auf 9p21 liegen die Genloci *CDKN2A* und *CDKN2B*, die für die Tumorsuppressorproteine p16^{INK4A}, p14^{ARF} und p15^{INK4B} kodieren, welche gemeinsam den Übergang von der G1- in die S-Phase des Zellzyklus kontrollieren. Es konnte gezeigt werden, dass ein Verlust der chromosomalen Region 9p21 mit einer verminderten mRNA- und Proteinexpression dieser Tumorsuppressorproteine assoziiert ist und es in der Folge zu einem vermehrten Übergang der Tumorzellen in die S-Phase und damit einer gesteigerten Zellproliferation kommt ([12], ■ Abb. 3 b).

Amplifikation oder Inaktivierung einzelner Gene

Eine Inaktivierung des *CDKN2A*-Locus durch Mutation, Heterozygotie oder Methylierung führt zu einer verminderten Proteinmenge des Genprodukts p16^{INK4A} und hat eine ungünstige prognostische Bedeutung [13]. Eine Hochregulation des Transkriptionsfaktors E2F1 auf mRNA-Ebene ist ebenfalls mit einer ungünstigen Prognose assoziiert [14], evtl. infolge von Amplifikationen der Gene *Cyclin D1* und *MDM 2*, die in 8,9% bzw. 5,3% der Fälle beobachtet werden können [15].

Integratives Modell der Tumorprogression

Aus den genannten Beobachtungen kann ein integratives Modell der Tumorprogression bei GIST abgeleitet werden, welches die verschiedenen einzelnen prognostischen Parameter verknüpft: Es können primäre Faktoren, die bereits mit der Tumorentstehung festgelegt sind, von sekundären Faktoren, die im Laufe der Tumorprogression auftreten, unterschieden werden (■ Abb. 4). Primäre Faktoren sind der Genotyp (*KIT*- oder *PDGFRA*-Mutation, Exon-9- oder Exon-11-Mutation, Deletion oder Punktmutation) und die

anatomische Lokalisation (Ursprungsstelle, Umgebungsfaktoren), während chromosomale Aberrationen und Genamplifikationen sekundäre Faktoren darstellen. Die sekundären Faktoren müssen dabei im Kontext der primären Faktoren gesehen werden, da sie teilweise durch diese determiniert sind. Der Vorteil einer Sichtweise, die alle verschiedenen Faktoren vereint, ist es, dass so die tatsächliche prognostische Wertigkeit einzelner Faktoren im Zusammenhang beurteilt werden kann. Ein Beispiel hierfür ist das Vorliegen einer Deletion im Exon 11 des *KIT*-Gens: Obwohl es sich hierbei um einen lokalisationsunabhängigen prognostischen Parameter handelt, hat eine Deletion im Exon 11 des *KIT*-Gens nur bei GIST des Magens eine eigenständige prognostische Bedeutung, aber nicht bei GIST des Dünndarms. Das Ziel für die Zukunft ist es, aus den verschiedenen prognostischen Faktoren unter Einbezug molekularpathologischer Parameter ein Nomogramm zu entwickeln, welches eine bessere Prognoseabschätzung als die klassischen klinisch-pathologischen Faktoren allein ermöglicht.

Fazit für die Praxis

Grundlage der prognostischen Einschätzung von GIST sind die Parameter anatomische Lokalisation, Tumorgroße und Mitosenanzahl. Es existieren 2 Risikoklassifikationen (Konsensuskonferenz und AFIP; [1, 2]) sowie die daran angelehnte TNM-Klassifikation [6], wobei die AFIP-Klassifikation nach eigenen Erfahrungen am besten mit dem tatsächlichen klinischen Verlauf korreliert. Die lichtmikroskopische Mitosenzählung ist von hoher prognostischer Bedeutung und sollte möglichst standardisiert durchgeführt werden. GIST mit „sehr niedrigem/niedrigem Risiko“ nach der AFIP-Klassifikation können als gutartig angesehen werden, während GIST mit „hohem Risiko“ fast immer maligne sind. Die Mutationsanalyse der Gene *KIT* und *PDGFRA* hat neben der differenzialdiagnostischen Bedeutung für die Identifizierung unklarer GIST einen wichtigen Stellenwert in der Prädiktion des therapeutischen Ansprechens auf eine Rezeptortyrosinkinaseinhibitor-Therapie und sollte bei allen GIST

mit mittlerem und hohem Risikoprofil durchgeführt werden [8]. Es ist noch unklar, inwiefern der Genotyp in die Risikoklassifikation einfließen sollte. Weitergehende molekulargenetische Parameter haben eine unterstützende Funktion in der prognostischen Beurteilung. Insbesondere für GIST mit „intermediärem Risiko“ müssen noch standardisierte, möglichst von der Mitosenanzahl unabhängige und in der Breite leicht durchführbare und reproduzierbar auswertbare prognostische Parameter etabliert werden, wobei ein besseres Verständnis der molekulargenetischen Grundlagen der Tumorprogression von GIST hilfreich sein wird.

Korrespondenzadresse

PD Dr. F. Haller

Institut für allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie, Universitätsklinikum Freiburg Breisacher Str. 115a, 79106 Freiburg florian.haller@uniklinik-freiburg.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor weist auf folgende Beziehungen hin: Reisekostenübernahme und Referententätigkeit für Novartis Oncology mit Honorar; Forschungsdrittmittel von Novartis Oncology.

Literatur

1. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C et al (2002) Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Hum Pathol* 33:459–465
2. Miettinen M, Lasota J (2006) Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 130:1466–1478
3. Miettinen M, Sobin LH, Lasota J (2005) Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol* 29:52–68
4. Miettinen M, Makhlof H, Sobin LH, Lasota J (2006) Gastrointestinal stromal tumors of the jejunum and ileum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 906 cases before imatinib with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol* 30:477–489
5. Haller F, Cortis J, Helfrich J et al (n.d) Epithelioid/mixed phenotype in gastrointestinal stromal tumors (GISTs) with KIT mutation from the stomach is associated with accelerated passage of late phases of the cell cycle and shorter disease-free survival. Manuscript submitted
6. Wittekind C, Meyer HJ (Hrsg) (2010) TNM Klassifikation maligner Tumoren, 7. Aufl. Wiley-Blackwell, Weinheim
7. Agaimy A, Wünsch PH, Hofstaedter F et al (2007) Minute gastric sclerosing stromal tumors (GIST tumors) are common in adults and frequently show c-KIT mutations. *Am J Surg Pathol* 31:113–120
8. Lasota J, Miettinen M (2008) Clinical significance of oncogenic KIT and PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Histopathology* 53:245–266
9. Wardelmann E, Losen I, Hans V et al (2003) Deletion of Trp-557 and Lys-558 in the juxtamembrane domain of the c-kit protooncogene is associated with metastatic behavior of gastrointestinal stromal tumors. *Int J Cancer* 106:887–895
10. Haller F, Löbke C, Ruschhaupt M et al (2008) Increased KIT signalling with upregulation of cyclin D correlates to accelerated proliferation and shorter disease-free survival in gastrointestinal stromal tumors (GISTs) with KIT exon 11 deletions. *J Pathol* 216:225–235
11. Gunawan B, Heydebreck A von, Sander B et al (2007) An oncogenetic tree model in gastrointestinal stromal tumors (GISTs) identifies different pathways of cytogenetic evolution with prognostic implications. *J Pathol* 211:463–470
12. Haller F, Löbke C, Ruschhaupt M et al (2008) Loss of 9p leads to p16^{INK4A} downregulation and enables RB/E2F1-dependent cell cycle promotion in gastrointestinal stromal tumors (GISTs). *J Pathol* 215:253–262
13. Schneider-Stock R, Boltze C, Lasota J et al (2003) High prognostic value of p16^{INK4A} alterations in gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol* 21:1688–1697
14. Haller F, Gunawan B, Heydebreck A von et al (2005) Prognostic role of E2F1 and members of the CDKN2A network in gastrointestinal stromal tumors. *Clin Cancer Res* 11:6589–6597
15. Tornillo L, Duchini G, Carafa V et al (2005) Patterns of gene amplification in gastrointestinal stromal tumors (GIST). *Lab Invest* 85:921–931