

Adjuvante Therapie bei Gastrointestinalen

Stromatumoren

Gastrointestinale Stromatumoren (GIST) sind eine seltene Sarkom-Entität, welche im Bereich des gesamten Magen-Darm-Traktes entstehen können; in der Mehrheit der Fälle präsentieren sie sich aber im Bereich des Magens. Bei computertomographisch fehlenden Zeichen für eine Metastasierung soll bei Tumoren ab einer Größe von 2 cm eine chirurgische Resektion erfolgen. Postoperativ kommt der Abschätzung des Rückfallrisikos eine entscheidende Bedeutung zu, da mit 400 mg Imatinib/d eine effektive, lebensverlängernde Therapie existiert. Bei welcher Patientengruppe und in welcher Form (Dauer und Dosis) eine adjuvante Therapie sinnvoll ist, wird im folgenden Artikel diskutiert.

Zu diesem Artikel ist auch ein CME-Test verfügbar.

[Hier kommen Sie direkt zur Teilnahme](#)

(verfügbar bis zum 03.08.2021)

Epidemiologie

Bei GIST handelt es sich um eine insgesamt seltene Tumorentität, die ca. 18% aller Sarkome ausmacht und die häufigste Sarkom-Art im Bereich des Magen-Darm-Traktes darstellt (1); der Magen ist das häufigste betroffene Organ (65%), gefolgt vom Dünndarm (23%) und Kolon (6%). Ösophagus, Rektum und Mesenterium machen zusammen lediglich ca. 6% aus (2). Die jährliche Inzidenz von GIST wird in der Literatur mit ca. 7,8 pro 1 Mio. Einwohner angegeben (3). Das mittlere Erkrankungsalter liegt zwischen 55 und 60 Jahren (4). Patienten mit einer frisch gestellten GIST-Diagnose in diesem Alter weisen typischerweise eine sporadische GIST-Erkrankung auf; GIST im Rahmen eines komplexen Syndroms wie der Carney-Triade (gastrale GIST, Paragangliome, pulmonale Chordome), dem Carney-Stratakis-Syndrom (gastrale GIST und Paragangliome) oder im Rahmen einer Neurofibromatose Typ 1 treten i.d.R. früher auf.

Pathogenese

Während die Risikofaktoren für die Entwicklung einer GIST-Erkrankung nach wie vor unklar sind, sind die pathophysiologischen Mechanismen heutzutage größtenteils bekannt: Ca. 86% aller GIST weisen eine Mutation im c-KIT- oder PDGF-Rezeptor-Alpha (PDGFRA)-Gen auf (5). Diese genetischen Veränderungen führen zu einer konstanten Aktivierung der Zelle und damit zur

Zellteilung. Sie eignen sich als Target für eine zielgerichtete Therapie. Substanzen wie Imatinib, Sunitinib und Regorafenib sind potente c-KIT- und PDGFRA-Inhibitoren und haben die Therapie von GIST, welcher früher als Chemotherapie-refraktäre Erkrankung in der Literatur bekannt war, entscheidend revolutioniert. Lesen Sie dazu auch den nachfolgenden Beitrag von PD Dr. Peter Reichardt zur disseminierten GIST-Erkrankung.

Diagnosestellung

Steht die Verdachtsdiagnose GIST im Raum und ist die vermeintliche Läsion von ihrer Lage her einer Endosonographie zugänglich, so stellt eine endosonographisch gesteuerte Biopsie den nächsten diagnostischen Schritt dar. Ansonsten soll bei computertomographisch fehlenden Zeichen für eine Metastasierung direkt die chirurgische Resektion angestrebt werden. Der pathologische Bericht sollte die Parameter Tumorgößen, mitotischer Index und Resektionsränder (R0 vs. R1) enthalten. Histopathologisch charakteristisch für eine GIST-Erkrankung ist der immunhistochemische Nachweis von c-Kit (positive Färbung für CD117 in 95% der Fälle) und eine DOG-1-Positivität (98%) (6).

Die Mehrheit der Patienten weist bei Diagnosestellung unspezifische Abdominalbeschwerden oder Zeichen einer akuten bzw. latenten gastrointestinalen Blutung auf; bei lediglich 12-18% der Fälle wurde die Erkrankung als Zufallsbefund diagnostiziert (7, 8). In Anbetracht der heutzutage immer häufiger durchgeführten Bildgebung im Rahmen anderer Fragestellungen dürfte die Zahl der asymptomatisch diagnostizierten GIST-Erkrankungen inzwischen höher liegen.

Abschätzung des Rückfallrisikos

GIST-Erkrankungen metastasieren primär auf dem hämatogenen Weg; Leber und Peritoneum sind die beiden Lokalisationen, welche am häufigsten betroffen sind. Da uns heutzutage effektive prophylaktische Maßnahmen zur Senkung des Rückfallrisikos zur Verfügung stehen, kommt der post-operativen Abschätzung des Rückfallrisikos eine essenzielle Bedeutung zu. C. Fletcher publizierte im Anschluss an eine NIH-Konsensus-Konferenz 2002 die erste Risikostratifikation, welche als NIH consensus criteria in die Literatur einging. Sie beinhaltete die beiden Parameter Tumorgöße und Mitosezahl und entsprach lediglich einer Expertenmeinung (9). Im weiteren Verlauf wurden weitere Einteilungen zur Abschätzung des Metastasierungsrisikos ausgearbeitet und auch statistisch validiert. Zu nennen sind hier unter anderem das Armed Force Institute of Pathology (AFIP)-Schema von Dr. Miettinen (Tab. 1) (10) wie auch die von Prof. Dr. Joensuu modifizierten NIH-Kriterien (Tab. 2) (11, 12). Beide Schemata beinhalten neben den beiden bekannten Risikofaktoren wie Tumorgöße und mitotischer Index als dritte Variable die Tumorlokalisierung (Magen vs. Nicht-Magen) und haben ihre jeweiligen Stärken und Schwächen. Dementsprechend konnte sich kein Schema für die Risikostratifikation gegenüber den anderen durchsetzen. Um das Rückfallrisiko in einem individuellen Fall möglichst akkurat abschätzen zu können, werden am besten die von Prof. Joensuu ausgearbeiteten contour-maps (13) verwendet. Die beiden Risikofaktoren Tumorgöße und Mitosezahl werden dort – im Gegensatz zu den oben aufgeführten Risikoschemata – nicht als dichotome, sondern als lineare Variable verwendet. Dies führt zu einem feiner abgestuften Rückfallrisiko-Bewertung.

Tab. 1: Risikostratifikation nach Miettnin (AFIP-Schema) (mod. nach (10)).

*sehr geringe Fallzahl, #=keine Tumoren dieser Kategorie in der Studie eingeschlossen, HPF=high-power field

Tumorparameter		Risiko für Krankheitsprogress (%)			
Anzahl Mitosen	Tumorgroße	Magen	Duodenum	Dünndarm	Rektum
≤ 5/50 HPF	≤ 2 cm	0	0	0	0
≤ 5/50 HPF	> 2 ≤ 5 cm	1,9 (sehr niedrig)	8,3 (niedrig)	4,3 (niedrig)	8,5 (niedrig)
≤ 5/50 HPF	> 5 ≤ 10 cm	3,6 (niedrig)	34 (hoch)	24 (moderat)	57* (hoch)
≤ 5/50 HPF	> 10 cm	12 (moderat)		52 (hoch)	
> 5/50 HPF	≤ 2 cm	0*	#	50* (hoch)	54 (hoch)
> 5/50 HPF	> 2 ≤ 5 cm	16 (moderat)	50 (hoch)	73 (hoch)	52 (hoch)
> 5/50 HPF	> 5 ≤ 10 cm	55 (hoch)	86 (hoch)	85 (hoch)	71 (hoch)
> 5/50 HPF	> 10 cm	86 (hoch)		90 (hoch)	

Das Ergebnis der Mutationsanalyse scheint auch einen gewissen Einfluss auf das Rückfallrisiko zu haben; es konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einer PDGFRA-Mutation oder einem Wildtyp-GIST (keine KIT- und keine PDGFRA-Veränderung) ein geringeres Rückfallrisiko aufweisen als Patienten mit einer KIT-Mutation; das Resultat der Mutationsanalyse weist aber im Vergleich zu den etablierten Risikofaktoren wie Tumorgroße, -lokalisierung und mitotischer Index eine untergeordnete Bedeutung auf (14). Gleiches gilt auch für die R1-Resektion; sie ist ebenfalls kein unabhängiger Risikofaktor. Der Grund könnte darin zu sehen sein, dass Patienten, bei denen lediglich eine R1-Resektion möglich war, zuvor häufig einen großen Tumor hatten und damit per se schon ein erhöhtes Rückfallrisiko aufwiesen. Eine kleine, retrospektive Single-center-Studie konnte aber bei R0- und R1-Patienten ein signifikant unterschiedliches Rückfallrisiko aufzeigen (15). Aus diesem Grund sollte bei jeder Operation eine R0-Resektion angestrebt werden; bestehen hier bereits präoperativ von chirurgischer Seite her Zweifel, so muss über eine neoadjuvante Strategie nachgedacht werden.

Tumorrupturn wird im Allgemeinen von den Experten mit einem 80-100%igen Rückfallrisiko in Verbindung gebracht (16). Patienten sollten daher in Analogie zur metastasierten Situation lebenslanglich mit Imatinib behandelt werden. Eine operationsbedingte Tumorrupturn gilt es unter allen Umständen zu vermeiden.

Tab. 2: Modifizierte NIH-Konsensus-Kriterien (mod. nach (11)). HPFs=high-power fields

Risikokategorie	Tumorgroße (cm)	Mitoseindex, pro 50 HPFs	Primärtumorklassifikation
Sehr niedriges Risiko	< 2,0	≤ 5	jede
Niedriges Risiko	2,1-5,0	≤ 5	jede
	2,1-5,0	> 5	gastrisch
Intermediäres Risiko	< 5,0	6-10	jede
	5,1-10,0	≤ 5	gastrisch
Hohes Risiko	jede	jeder	Tumorrupturn
	> 10	jeder	jede
	jede	> 10	jede
	> 5,0	> 5	jede
	2,1-5,0	> 5	nicht gastrisch
	5,1-10,0	≤ 5	nicht gastrisch

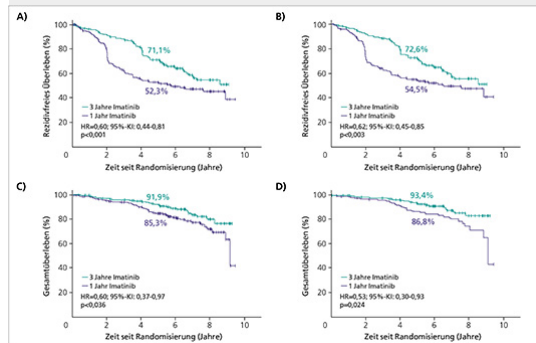
Datenlage bezüglich adjuvanter Therapie

Der Nutzen einer adjuvanten Therapie mit Imatinib wurde in 3 Phase-III-Studien untersucht. Die erste Studie war die amerikanische ACOSOG Z9001-Studie; Patienten mit einer resezierten GIST-Erkrankung von über 3 cm wurden eingeschlossen, unabhängig von der Tumorlokalisation und der mitotischen Aktivität. Patienten erhielten 400 mg Imatinib/d oder Placebo für ein Jahr. Primärer Endpunkt war das rückfallfreie-Intervall (RFS). Unter 400 mg Imatinib/d konnte das Risiko für einen Rückfall nach einer Beobachtungszeit von knapp 20 Monaten um eindruckliche 65% reduziert werden (17). Interessanterweise kam es in der Imatinib-Gruppe 6 Monate nach Therapiestopp aber vermehrt zu Rückfällen, sodass die Hazard Ratio (HR) mit längerer Beobachtungszeit von 74 Monaten auf 0,6 sank, aber immer noch statistisch signifikant war. Einen Benefit im Gesamtüberleben (OS) konnte diese Arbeit nicht zeigen (18).

In der Studie der Skandinavischen Sarkom-Gruppe (SSG XVIII/AIO), an welcher sich auch verschiedene deutsche Zentren maßgeblich beteiligten, wurden Patienten mit einer GIST-Erkrankung eingeschlossen, welche gemäß modifizierten NIH-Kriterien eine High-risk-Situation aufwiesen: Tumor über 10 cm groß, mehr als 10 Mitosen/50 high power fields (HPF), mind. 5 cm und mehr als 5 Mitosen/HPF. Tumorruptur vor oder im Rahmen der Operation war ein zusätzliches Einschlusskriterium. Patienten erhielten 400 mg/d Imatinib entweder für 12 oder 36 Monate; im Fall von 12 Monaten gefolgt von 24 Monaten Placebo. Primärer Endpunkt war ebenfalls das RFS. 400 Patienten wurden eingeschlossen, in jeden Arm 200. Der primäre Endpunkt wurde klar mit einer HR von 0,46 erreicht. Diese Studie zeigte bereits in der primären Analyse als sekundären Endpunkt ein signifikant verlängertes Überleben (HR=0,45) (19). Der OS-Benefit blieb bei längerer Beobachtungszeit von median 90 Monaten bestehen (HR=0,6) (Abb. 1) (20) und bildet damit die Basis für die zur Zeit empfohlene adjuvante Therapie mit 400 mg/d Imatinib bei High-risk-Patienten. Eine Mutationsanalyse stellte kein Einschlusskriterium dar; sie wurde aber mit Studieneintritt zentral in Bonn und Helsinki bei den allermeisten Patienten durchgeführt. In der Subgruppenanalyse bzgl. RFS schienen v.a. Patienten mit einer c-Kit-Exon-11-Mutation von der 36-monatigen Imatinib-Therapie zu profitieren (20). Anzumerken ist aber, dass diese Gruppe bei weitem die größte Patientenzahl aufwies; die anderen Subgruppen waren klein und zeigten dementsprechend ein breites Konfidenz-Intervall, was sich negativ auf die statistische Signifikanz auswirkte.

Die dritte und größte Studie wurde von der EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) durchgeführt; mehr als 900 Patienten mit einer resezierten GIST-Erkrankung und einem intermediären oder hohen Rückfallrisiko gemäß den NIH-Kriterien wurden zu 2 Jahren 400 mg/d Imatinib vs. Beobachtung randomisiert; der primäre Endpunkt war ursprünglich das OS. Als man realisierte, dass Patienten im Rezidiv lange von Imatinib profitierten, wurde 2009 der primäre Endpunkt auf Imatinib-failure-free-survival (IFFS) geändert. Das 5-Jahres-IFFS war in beiden Gruppen sehr ähnlich (87% vs. 84%), sodass diese Studie ihren primären Endpunkt klar verfehlte (21). In Analogie zu den beiden oben beschriebenen Studien konnte auch die EORTC-Studie eine signifikante Verlängerung des RFS zeigen. Interessanterweise war aber das OS in beiden Gruppen identisch. Ursächlich dafür könnte der hohe Prozentsatz (ca. 40%) an eingeschlossenen Intermediär-risk-Patienten gewesen sein, womit die Studie an Power verlor.

Abb. 1: 3 vs. 1 Jahr adjuvante Therapie mit Imatinib; Rezidivfreies Überleben (RFS) in der intention-to-treat (A) und efficacy population (B), Gesamtüberleben (OS) in der intent-to-treat (C) und efficacy population (D) (mod. nach (20)). HR=Hazard Ratio



Laufende Studien zur adjuvanten Therapie

Die Beobachtung, dass es in der SSG XVIII/AIO-Studie nach 3 Jahren Imatinib-Therapie bei einem relevanten Prozentsatz der Patienten zu einem Rückfall kam, lässt vermuten, dass Imatinib die Mikrometastasen zwar kontrollieren, aber nicht definitiv abtöten kann. Mit dem Stopp von Imatinib scheinen sich die Mikrometastasen im Laufe der Zeit zu Makrometastasen zu entwickeln. Zwei laufende Phase-III-Studien untersuchen zur Zeit, ob eine längere Imatinib-Therapie bei High-risk-Patienten einen weiteren Benefit bringt. Die Skandinavische Studiengruppe vergleicht 5 vs. 3 Jahre Imatinib (NCT02413736). Studienende ist für Mai 2028 vorgesehen. Die Daten der zur Zeit ebenfalls laufenden französischen Studie (NCT0260505) sollten gemäß aktueller E-Mail-Konversation mit Prof. Dr. Blay hingegen bereits ca. 2022 vorliegen; hier werden die Patienten nach 3 Jahren Imatinib randomisiert für einen Therapiestopp und Imatinib-Wiederbeginn im Fall eines Rezidivs (Kontroll-Arm) oder Imatinib für max. weitere 3 Jahre (experimenteller Arm). Entscheidend wird wahrscheinlich sein, wie viele Patienten wirklich 6 bzw. 5 Jahre Imatinib ohne Unterbrechung einnehmen können/wollen; in einer kleinen, amerikanischen Phase-II-Studie (Persist-5-Studie) stoppten 45 der 91 Patienten (49%) die Imatinib-Therapie vorzeitig; 21% auf expliziten Patientenwunsch (22). Die Tatsache, dass auch Patienten mit intermediärem Risiko in die Persist-5-Studie eingeschlossen wurden, könnte sich negativ auf den Durchhaltewillen der Patienten ausgewirkt haben.

Mögliches Vorgehen außerhalb von Studien

Wann immer möglich, sollten Patienten mit einer High-risk-Situation gemäß einer der oben aufgeführten Risikostratifikationen für eine laufende adjuvante Studie gewonnen werden. Steht keine Studie zur Verfügung oder qualifiziert sich der Patient aufgrund Komorbiditäten dafür nicht, so sollte ihm innerhalb von 3 Monaten postoperativ eine adjuvante Therapie mit 400 mg Imatinib/d angeboten werden, sofern dies im individuellen Fall Sinn macht. Entgegen dem Vorgehen in den Studien herrscht unter den Experten Einigkeit darüber, dass vor Therapiestart

eine Mutationsanalyse unerlässlich ist, um eine Imatinib-resistente Mutation wie z.B. die PDGFRA-D842V-Mutation auszuschließen. Auch wenn dies formal in keiner der bis jetzt publizierten Studien so gehandhabt wurde, macht bei dieser spezifischen Mutation eine Imatinib-Therapie – unabhängig vom Rückfallrisiko – keinen Sinn. Ebenso bestehen große Zweifel bzgl. Nutzen einer adjuvanten Therapie mit Imatinib bei GIST im Rahmen einer SDH-Defizienz bzw. GIST auf dem Boden einer Neurofibromatose.

Die Frage, welche Dosis Patienten mit einer Exon-9-Mutation erhalten sollten, ist leider noch ungeklärt. Basierend auf den Daten in der palliativen Situation wäre man geneigt, 800 mg/d zu verschreiben. Dafür gibt es aber keine prospektiven Daten. Im Weiteren ist bei den wenigsten Patienten 800 mg Imatinib/d ohne relevante Toxizität über längere Zeit durchführbar. Ich persönlich starte darum jeweils mit der herkömmlichen Dosis von 400 mg/d Imatinib und versuche bei guter Verträglichkeit die Dosis im Verlauf auf 600 mg/d zu steigern.

Bezüglich der Dauer der Imatinib-Therapie suche ich mit meinen Patienten außerhalb von Studien jeweils das Gespräch. Ich verweise auf die aktuelle Datenlage, dass lediglich für 3 Jahre Imatinib ein Benefit gezeigt werden konnte. Ich erkläre aber offen, dass es nach Imatinib-Stopp bei einem relevanten Prozentsatz der Patienten leider zu einem Rückfall kam. Individuelles Rückfallrisiko, Komorbiditäten, Toxizität unter der laufenden adjuvanten Imatinib-Therapie wie auch Patientenpräferenz fließen schlussendlich in die Entscheidung bzgl. Stopp bzw. Weiterführung von Imatinib ein. Entscheidet man sich zu einem Stopp, so scheinen mir engmaschige Kontrollen (CT oder MRI Abdomen/Becken alle 3-4 Monate während der ersten 2 Jahre, dann 6-monatlich für 3 weitere Jahre) – wie von Herrn PD Dr. Reichardt in einem Review-Artikel vorgeschlagen (16) – sinnvoll zu sein.

Neoadjuvante Therapie

Die Datenlage für eine neoadjuvante Therapie ist leider nach wie vor spärlich; die RTOG 0132- (23), die deutsche APOLLON- (24) wie auch die japanisch-koreanische Studie (25) zeigten, dass der neoadjuvante Einsatz von Imatinib nicht mit einer erhöhten postoperativen Komplikationsrate verbunden ist. Durch das präoperative Downsizing werden hohe R0-Raten erreicht. Die optimale Dauer der neoadjuvanten Therapie ist noch unklar, dürfte aber im Bereich von ca. 6 Monaten liegen (26).

Zusammenfassung

Weist ein Patient gemäß einer der gängigen Risikostratifikationen (AFIP-Schema oder modifizierte NIH-Konsensus-Kriterien) ein hohes Rückfallrisiko auf, ist die Evaluation einer adjuvanten Therapie mit 400 mg/d Imatinib angezeigt. Voraussetzung für eine adjuvante Therapie ist das Vorliegen einer Imatinib-sensitiven Mutation; Patienten mit Nachweis einer PDGFRA-D842V-Mutation oder einer GIST-Erkrankung bei SDH-Defizienz oder auf dem Boden einer Neurofibromatose qualifizieren sich dafür nicht. Bei Vorliegen einer Imatinib-sensitiven Mutation sollte der Patient für eine der beiden oben erwähnten großen Phase-III-Studie gewonnen werden; diese gehen der Frage nach, ob eine Imatinib-Therapie mit 400 mg/d für 5 bzw. 6 Jahre dem jetzigen Standard von 3 Jahren überlegen ist. Mit Stopp von Imatinib ist eine engmaschige

klinische und radiologische Kontrolle angebracht, um ein mögliches Rezidiv in einem Frühstadium zu erkennen.

Zu diesem Artikel ist auch ein CME-Test verfügbar.

[Hier kommen Sie direkt zur Teilnahme](#)

(verfügbar bis zum 03.08.2021)

Es besteht kein Interessenkonflikt.



Dr. med. Donat Dürr

Leiter Tumorzentrum

Zuger Kantonsspital
Landhausstraße 11
6340 Baar
Schweiz

Tel.: 004141/3904050

E-Mail: donat.duerr@zgks.ch

ABSTRACT

D. Dürr, Zuger Kantonsspital, Baar, Schweiz.

GIST is the most common mesenchymal tumor of the gastrointestinal tract. Surgery is the only curative approach in the case of missing evidence for metastases. Adjuvant therapy with imatinib for 3 years is the standard of care for all patients who fall into a high-risk category, regardless of the risk stratification model used. Mutation analysis before start of adjuvant therapy is mandatory. Adjuvant therapy is not indicated in patients with a PDGFRA D842V mutation, SDH-deficient or neurofibromatosis related GIST, regardless of the individual risk. Trials comparing imatinib therapy for 3 versus 5, 6 years respectively are currently running. Regular controls for the first 5 years after Imatinib stop are indicated.

Keywords: GIST, adjuvant therapy, imatinib, mutation analysis

Literatur:

- (1) Ducimetiere F et al. *PLoS One* 2011;6(8):e20294.
- (2) Emile JF et al. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2(7):597-605.
- (3) Ma GL et al. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015;24(1):298-302.
- (4) Miettinen M et al. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130(10):1466-78.
- (5) Emile JF et al. *Med Oncol* 2012;29(3):1765-72.
- (6) West RB et al. *Am J Pathol* 2004;165(1):107-13.
- (7) Miettinen M et al. *Am J Surg Pathol* 2005; 29(1):52-68.
- (8) Miettinen M et al. *Am J Surg Pathol* 2006; 30(4):477-89.
- (9) Fletcher CD et al. *Hum Pathol* 2002;33(5):459-65.
- (10) Miettinen M et al. *Semin Diagn Pathol* 2006; 23(2):70-83.
- (11) Joensuu H. *Hum Pathol* 2008;39(10):1411-9.
- (12) Rutkowski P et al. *Eur J Surg Oncol* 2011;37(10): 890-6.
- (13) Joensuu H et al. *Lancet Oncol* 2012;13(3):265-74.
- (14) Joensuu H et al. *J Clin Oncol* 2015;33(6):634-42.
- (15) Gouveia A et al. *World J Surg* 2008;32(11):2375-82.
- (16) Reichardt P et al. *Ann Oncol* 2012;23(11):2776-816.
- (17) DeMatteo R et al. *Lancet* 2009;373(9669):1097-104.
- (18) Corless C et al. *J Clin Oncol* 2014;32(15):1563-70.
- (19) Joensuu H et al. *JAMA* 2012;307(12):1265-72.
- (20) Joensuu H et al. *J Clin Oncol* 2016;34(3):244-50.
- (21) Casali P et al. *J Clin Oncol* 2015;33(36):4276-83.
- (22) Raut C et al. *JAMA Oncol* 2018;4(12): e184060.
- (23) Eisenberg B et al. *J Surg Oncol* 2009;99(1):42-47.
- (24) Hohenberger P et al. *J Clin Oncol* 2012;30, no. 15_suppl:10031.
- (25) Kurokawa Y et al. *Br J Cancer* 2017;117(1): 25-32.

(26) Tirumani S et al. *Eur J Surg Oncol* 2014;40(4): 420-8.