

---

# **Gastrointestinale Stromatumoren (GIST)**

**Dr. Dietmar Reichert, Westerstede**

---

# ESMO: Klinische Empfehlungen 2009

## Diagnose, Behandlung und Nachsorge

Casali et al., Annals of Oncology 2009; 20 (Supp 4): iv64-iv67

# Diagnose

---

- GIST = **2 cm** (wenn mgl.) endoskopische Biopsie mit anschließendem endosonograf. Follow-Up
- Exzision folgt i.R. nur bei wachsenden Tumoren
- Ausnahme: **Rektaler u. rektovaginaler** GIST:  
Biopsie bzw. chirurgische Exzision **größenunabhängig**  
nach Ultraschalldiagnostik durchführen

## Diagnose (2)

---

- Standardbehandlung bei Tumoren  $> 2$  cm :  
Biopsie bzw. vollständige chirurgische Exzision
  
- Metastasierter GIST:  
Biopsie der Metastasen ausreichend

# Staging

---

- CT von Abdomen/Becken u. Thorax (alternativ MRI)
- Rektaler GIST: MRI präoperativ
- PET od. PET-CT/MRI sinnvoll, wenn frühzeitige Responsebeurteilung wichtig. (neoadjuvante Imatinib-Therapie)



# Pathologie

---

- Morphologie und Immunhistochemie  
(CD 117, 5% negativ)
- **Mutationsanalyse** hat diagn., progn. u. prädiktiven Wert  
(cKIT- u. PDGFRA-Gene) u. wird bei allen Pat.  
empfohlen
- **Mitosezählung** (Anzahl an Mitosen je 50 HPF)
- Einfrieren von Gewebeproben für spätere Analysen
- **Rezidivrisikoabschätzung** auf Basis von: Tumorgröße,  
Mitoserate, Tumorlokalisierung, Operationsgrenzen,  
Tumorruptur?

# Consensus-Risikoklassifizierung auf Basis von Mitoserate und Tumorgröße

Risiko	Tumorgröße	Mitoserate
Hoch	Jede Größe	>10/50 HPF
	>10 cm	Jede Rate
	>5 cm	>5/50 HPF
Intermediär	5-10 cm	<5/50 HPF
	<5 cm	6-10/50 HPF
Niedrig	2-5 cm	<5/50 HPF
Sehr niedrig	<2 cm	<5/50 HPF

- Magen-GIST hat eine bessere Prognose als Dünndarm- od. Rektum-GIST

HPF, high power field.

Fletcher et al. *Hum Pathol.* 2002;33:459-465.

# Risikoklassifizierung auf Basis von Mitoserate, Tumorgröße und -lokalisierung

- Risikoeinstufung nach Miettinen bezieht Tumorlokalisierung mit ein:

**Table 1** Rates of metastases or tumor related death in GISTs of stomach and small intestine by tumors grouped by mitotic rate and tumor size\*

Group	Tumor parameters		% of patients with progressive disease during long-term follow up and characterization of risk for metastasis			
	Size	Mitotic rate	Gastric GISTs	Jejunal and ileal GISTs	Duodenal GISTs	Rectal GISTs
1	≤2 cm	≤5 per 50 HPFs	0 none	0 none	0 none	0 none
2	>2 ≤ 5 cm	≤5 per 50 HPFs	1.9 very low	4.3 low	8.3 low	8.5% low
3a	>5 ≤ 10 cm	≤5 per 50 HPFs	3.6 low	24 moderate		
3b	>10 cm	≤5 per 50 HPFs	12 moderate	52 high	34 high†	57† high†
4	≤2 cm	>5 per 50 HPFs	0†	50†	§	54 high
5	>2 ≤ 5 cm	>5 per 50 HPFs	16 moderate	73 high	50 high	52 high
6a	>5 ≤ 10 cm	>5 per 50 HPFs	55 high	85 high		
6b	>10 cm	>5 per 50 HPFs	86 high	90 high	86 high†	71 high†

\*Based on previously published long-term follow-up studies on 1055 gastric, 629 small intestinal, 144 duodenal, and 111 rectal GISTs.<sup>12,15,18,30</sup>

†Denotes tumor categories with very small numbers of cases.

‡Groups 3a and 3b or 6a and 6b are combined in duodenal and rectal GISTs because of small number of cases.

§No tumors of such category were included in the study. Note that small intestinal and other intestinal GISTs show a markedly worse prognosis in many mitosis and size categories than gastric GISTs.

---

# Therapie bei primären GIST

# Therapie bei lokal begrenzten GIST (1)

---

- Vollständige chirurgische Exzision (R0-Resektion)
- Keine Resektion von klinisch negativen Lymphknoten
- Neoadjuvante Imatinib-Therapie bei fehlender R0-Resektionsmöglichkeit

## Therapie bei lokal begrenzter GIST (2)

---

- Laparoskopische Eingriffe nach Grundsätzen für onkologische Operationen
- Keine laparoskopischen Eingriffe bei großen Tumoren
- **Tumor-Rupturen** müssen dokumentiert werden:
  - Exploration der Bauchhöhle, u.U. Lavage, notwendig
  - Ob Einstufung als metastasierend gilt, noch nicht geklärt

# Neoadjuvante Imatinib-Therapie

---

- Empfohlen, wenn:
  - keine R0-Resektion möglich
  - durch Zytoreduktion weniger verstümmelnde Operation möglich
  - Resektion nach Zytoreduktion sicherer wird (Blutung, Ruptur)
  
- Resektion nach Erreichen des max. Tumorsprechen ( i.R. nach 6-12 Monate Imatinib-Therapie)
  
- Rasche Responsebewertung durch PET mgl.

# Adjuvante Therapie

---

- Erste Studienergebnisse zeigen Vorteil beim rezidivfreien Überleben  
(400mg/1 Jahr bei >3cm Tumoren: Steigerung d rezdivfr. ÜL von 83 vs 97%, ACOSOG Z9001 Trial))
- Aufgrund der geringen Daten und begrenzte Anzahl an Ereignissen können noch keine endgültigen Schlußfolgerungen gezogen werden
- Adjuvante Imatinib-Therapie ist eine Option für Patienten mit primären GIST und signifikantem Rezidivrisiko

# Follow-Up nach Tumorentfernung

---

- Rezidive zumeist an Leber u. Peritoneum
  
- Vorschlag für Nachsorgeintervalle:
  - Niedriges Risiko
    - CT alle 6 Monate über 5 Jahre
  
  - Hohes und mittleres Risiko
    - CT alle 3-4 Monate drei Jahre lang
    - CT alle 6 Monate bis 5. Jahr, danach 1 x jährlich

---

## **Therapie bei nichtresezierbaren oder metastasierten GIST**

# Welche Mutationen haben eine direkte therapeutische Auswirkung?

---

- Exon 11 Deletion
- Resistenzmutation im PDGFR-Gen Exon 18
- Exon 9 Duplikation: Mit 800mg Glivec beginnen
- Wildtyp-Nachweis

# Therapie bei fortgeschrittenen GIST (1)

---

- Standardtherapie: **Imatinib 400 mg/Tag**,  
(KIT exon 11 Mutation)
- KIT Exon 9 Mutation: Imatinib 800 mg/Tag
- Imatinib-Behandlung sollte wegen des hohen Progressrisikos nicht unterbrochen werden, auch nicht bei vollständiger Remission
- Schlechtere Prognose bei KIT Wildtyp od. PDGFRA-Mutation

# Therapie bei fortgeschrittenen GIST (2)

---

- Tumorprogression: Imatinib 800 mg/Tag (KIT exon 9-Mutation)
- Progression od. Unverträglichkeit: Sunitinib (4/2-Wochen)
- Therapie in Studien
- Wiederaufnahme einer ehemals erfolgreichen Imatinib-Therapie
- Lokal ablative Verfahren (zB. OP der „nodule with in a mass“)
- Bei fehlenden Therapieoptionen Fortsetzung d. TKI – Behandlung, um Progressionsgeschwindigkeit zu verlangsamen

## Bildgebung (2)

---

- Tumorgröße **UND** Tumordichte
- Tumoransprechen auf Imatinib-Therapie trotz Größenzunahme bei gleichzeitiger Dichteverringeringung
- Tumorprogression nicht unbedingt mit Größenzunahme korreliert
- Dichtezunahme sollte als Anzeichen der Tumorprogression gewertet werden
- Typisches Progressionsmuster: „Läsion in einer Läsion“

# GIST-Register

---

- Erfassung aller GIST-Patienten:
  - **operabel**: nur OP-Bogen mit Risikoabschätzung hinsichtlich Rezidiv
  - inoperabel: **neoadjuvante Therapien**
  - hohes bzw. intermediäres Rezidivrisiko: **adjuvante Therapie**
  - metastasiert: **palliative Therapien**
  - **Follow up**