

Gastrointestinale Stromatumoren (GIST)

Allgemeine Vorbemerkungen:

GIST sind seltene Tumoren (Inzidenz ca. 1.5/100'000/Jahr), stellen aber im Gastrointestinaltrakt (GI-Trakt) die häufigsten mesenchymalen Neoplasien dar. Sie kommen primär im gesamten GI-Trakt vor, am häufigsten im Magen (60%), gefolgt vom Dünndarm (25%). Andere Lokalisationen (Kolon, Rektum, Ösophagus, Mesenterium und Omentum) machen gesamt 15% der Primärtumor-Manifestationen aus.

Spezifische Subtypen sind die sogenannten „wild-typ“ GIST, pädiatrische GIST und GIST in Assoziation mit Syndromen (Carney Triad, Carney-Stratakis Syndrom, Neurofibromatose-1).

GIST repräsentieren paradigmatisch die Anwendung molekularpathologischer Techniken und die aus diesen Befunden abgeleitet „gezielte“ onkologische Therapie (Tyrosinkinasehemmer, TK-Inhibitoren).

Aufgrund dieser Tatsachen werden GIST nicht (repetitiv) bei den einzelnen Organkapiteln beschrieben. GIST werden in den Qualitätsrichtlinien SGPath in einem eigenen Kapitel behandelt, die Angaben gelten grundsätzlich für alle oben beschriebenen Tumorlokalisationen.

Klinische Angaben

- Basisangaben siehe Kapitel "Chirurgische Pathologie"
- Hauptsymptome (Bauchschmerzen, Obstruktionszeichen, Müdigkeit, Blutung)
- Dauer der Erkrankung
- Hinweis auf GIST-assoziierte Syndrome:
 - Carney Triad, Carney-Stratakis Syndrom, Neurofibromatose Typ 1
- Relevante Befunde der Bildgebung
- Relevante klinische und laborchemische Befunde
- Art des chirurgischen Eingriffs, intraoperative Befunde
- Anatomische Lokalisation des chirurgischen Präparates
- Art des Präparates
- Präoperatives Stadium des Tumors

- Cave: ca. 10-20% der GIST sind Zufallsbefunde (entdeckt im Rahmen eines anderen chirurgischen Eingriffs)

Makroskopie

Biopsie

- Anzahl Fragmente
- Grösse (in grösster Dimension)
- Alles einbetten, wenn möglich orthogonal zur Schleimhautoberfläche

Resektat

- Zustand des Gewebes
 - o Nativ/fixiert
 - o Nicht eröffnet/eröffnet
- Art des Gewebes
 - o Resektat, Nachresektat, Ektomie
 - o Grösse des Präparat/Organs (fixiert oder unfixiert gemessen) und allfälliger anderer, mitresezierter Strukturen (je nach Tumorlokalisation)
- Tumorbeschreibung
 - o Lokalisation (im Organ)
 - o Grösse: Angabe in 3 Dimensionen
 - o Abstand zum oralen (proximal), aboralen (distal) und seitlichen Absetzungsrand.
 - o Bezug zu benachbarten Strukturen (Mukosa, Subserosa, Serosa)
 - o Angabe, ob Obstruktion und/oder Tumorruptur vorhanden

Verarbeitung /Zuschnitt

Grundsätzlich sollte pro cm Tumor 1 Block entnommen werden. Die Entnahme der folgenden Blöcke ist auf jeden Fall zu empfehlen:

- Pro cm Tumor: 1 Block
 - Übergang Tumor/Normale Nachbarstrukturen (Mukosa, Muscularis, etc)
 - Beziehung zur Serosa
 - Tumormitte
 - Infiltration benachbarter Strukturen
- Oraler, aboraler und tiefer Resektionsrand. Wenn nötig, Rand markieren (Tusche)
- Normale Mukosa
- Dokumentation aller zusätzlicher makroskopischer Befunde (Polypen etc.)

Gewebe für Zusatzuntersuchungen (z.B. Tumorbank) falls möglich asservieren (Tumor + Normal).

Berichterstattung

Biopsie

- Gastrointestinaler Stromatumor (GIST) (spindelzellig, epitheloidzellig, gemischt)
- Immunphänotyp (CD117 und DOG1 obligatorisch, andere Marker gezielt nach DD verwenden)
- Andere Befunde

- Risikoeinschätzung (siehe unten) an der Biopsie nichtmöglich

- Tumorgenotypisierung (Mutationsanalyse) nur auf klinischen Wunsch (palliative oder neoadjuvante Tyrosinkinase-Inhibitor-Therapie, siehe unten)

Resektat

- Art des Präparats
 - Abhängig von Primärtumor-Lokalisation (siehe Vorbemerkung)
 - In der Regel Tumorektomie

- Lymphgefäss-/Blutgefäss-/Perineurale Invasion
 - Vorhanden (selten bei GIST)
 - Nicht vorhanden

- Tumorgrad
 - ein etabliertes Grading für GIST existiert nicht
 - Grading gemäss TNM-Klassifikation der UICC nicht empfohlen (beruht ausschliesslich auf Mitoserate; siehe unten, Risiko-Klassifikation)

- TNM-Stadium
 - In der aktuellen TNM-Klassifikation (7. Edition) wurde ein TNM-Staging vorgeschlagen; allerdings ist es nur bedingt geeignet, die Prognose zu bestimmen
 - TNM-Klassifikation für GIST daher nicht empfohlen
 - Verwendung fakultativ

- Resektionsränder
 - Abstand zum oralen und aboralen Resektionsrand
 - Abstand zum zirkumferenziellen Resektionsrand (jeweils inmm)

- Lymphknoten
 - GIST (Ausnahme: pädiatrische und SDH-defizient) weisen keine Lymphknotenmetastasen auf
 - In der Regel daher keine begleitende Lymphadenektomie
- Risiko-Klassifikation
 - Basiert auf Tumorlokalisation, Tumorgrosse und mitotischer Index

Tumor Parameter			Risikoschätzung			
Gruppe	Grösse	Mitosenindex	Magen	Dünndarm	Duodenum	Rektum
1	≤2cm	≤5/5mm ² (50 HPF)	<i>Keine</i>			
2	>2 ≤5cm		<i>Sehr niedrig</i>	<i>Niedrig</i>	<i>Niedrig</i>	<i>Niedrig</i>
3a	<5cm ≤10cm		<i>Niedrig</i>	<i>Mässig</i>	<i>Hoch</i>	<i>Hoch</i>
3b	>10cm		<i>Mässig</i>	<i>Hoch</i>	<i>Hoch</i>	<i>Hoch</i>
4	≤2cm	>5/5mm ² (50 HPF)	=	=	=	<i>Hoch</i>
5	>2 ≤5cm		<i>Mässig</i>	<i>Hoch</i>	<i>Hoch</i>	<i>Hoch</i>
6a	<5cm ≤10cm		<i>Hoch</i>	<i>Hoch</i>	<i>Hoch</i>	<i>Hoch</i>
6b	>10cm		<i>Hoch</i>	<i>Hoch</i>	<i>Hoch</i>	<i>Hoch</i>

Tabelle 1 Risiko-Klassifikation von GIST, basierend auf Tumorgrosse, Mitoserate und Lokalisation (modifiziert nach Miettinen, 2003, Miettinen, 2006a, Miettinen 2006b)

- Alternative Risiko-Klassifizierungsmodelle wie Nomogramme oder sogenannte „contour-Maps“ können (optional) zusätzlich verwendet werden.
 - Wichtig:
 - Eine Tumorruptur stellt einen – unabhängigen – prognostischen Faktor dar.
 - Ein R1-Status stellt ebenfalls einen – unabhängigen – prognostischen Faktor dar.

Biomarker

Allgemeine Bemerkungen

Die Diagnose eines GIST beruht auf einer Kombination von Morphologie und Phänotyp. Molekulargenetische Analysen sind in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle zur Diagnosestellung nicht notwendig.

Phänotyp

- CD117 und DOG1 sind positiv in jeweils 95% der GIST und weisen eine hohe Spezifität auf; <2% GISTs sind gleichzeitig negativ für CD117 and DOG1.
- Je nach morphologischen Differenzialdiagnosen gezielte Ergänzung durch weitere Marker.
- Bei KIT/PDGFR α -„Wildtyp“ (WT) GIST Immunhistochemie für SDHB durchführen (siehe unten).

Genotyp

Ca. 75% aller GIST haben eine Mutation im KIT- und 10% im PDGFRA-Gen. Die Mutationen sind in den Exonen 9, 11, 13, 17 des KIT Gens und in Exonen 12, 14, 18 des PDGFRA-Gens lokalisiert, mit unterschiedlicher Verteilung (siehe Abbildung 1). Sie schliessen sich gegenseitig aus.

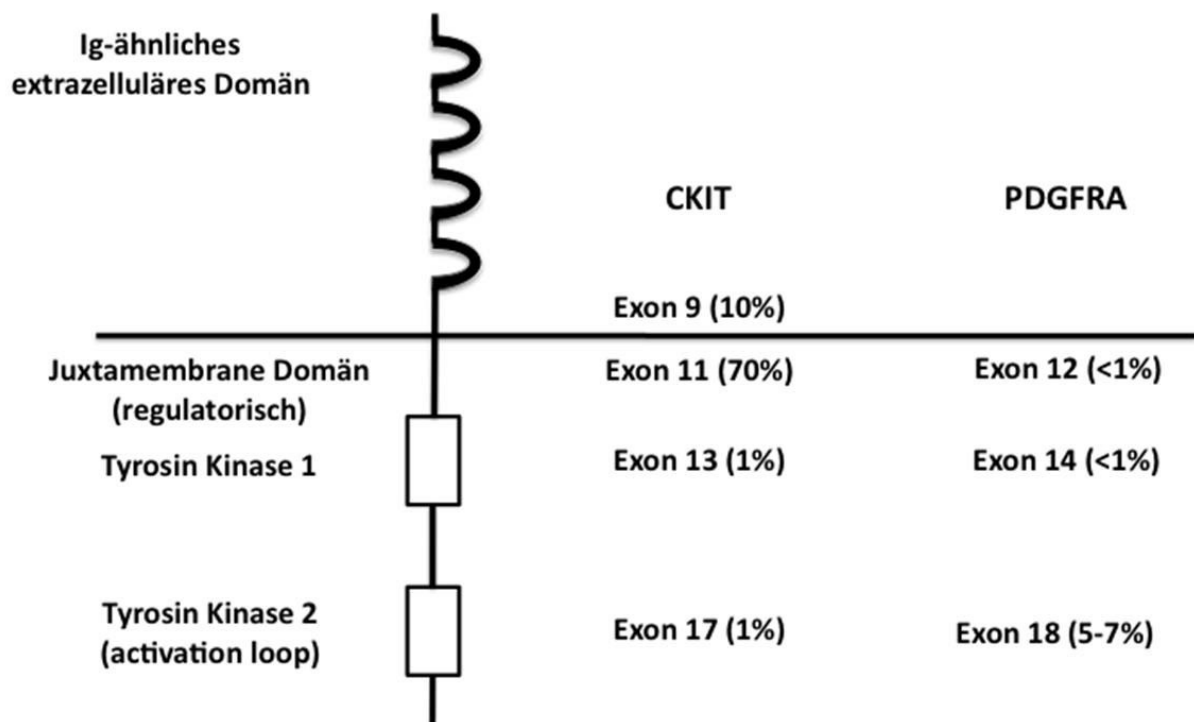


Abbildung 1 Schema von KIT and PDGFRA, mit Lokalisierung der Mutationen (modifiziert nach Tornillo, 2014).

- Die verschiedenen Mutationen haben eine prädiktive Bedeutung (Ansprechen auf TKI-Therapie). Daher sollte vor einer systemischen TKI-Therapie (adjuvant, neoadjuvant oder palliativ) **immer** einer Tumor-Genotypisierung durchgeführt werden. Im Bericht sollte ein Kommentar mit der klinischen Bedeutung des Genotyps eingefügt werden (Tabelle 2).

Genetische Alteration	Mutation	Frequenz	Localization	Histologie	Prognose	Imatinib Resp.
KIT-mut (≈80%)						
Exon 9 (EC)	Insertion AY502-503	≈10%	Dünndarm und Kolon	Spindelzellig	Schlecht	Tlw. Resistent
Exon 11 (JM)	W557-K558del	≈70%	Ganzer GI-Trakt	Spindelzellig od. epitheloidzellig	Schlechter im Magen	
	Deletion-Insertions				Gut	
	Substitutionen		Besser im Magen			
	Duplikationen		Magen		Besser im Magen	
Exon 13 (TK)	K642E	1%	Ganzer GI-Trakt	Spindelzellig	Schlechter im Magen	
	V654A				Schlechter	
	T670I				Resistent	
Exon 17 (activation loop)	Substitutionen (D816, D820, N822)	0.5-1%	Ganzer GI-Trakt		Keine Bedeutung	Resistent
PDGFRA-mut (≈7%)						
Exon 12 (JM)	Deletionen substitutionen (e.g. V561D)	≈1%	Magen	Epitheloidzellig od.gemischt spindelzellig/ epitheloidzellig	Indolenter Verlauf	Gut
Exon 14 (TK domain)	N659K, N659I	<1%				Gut
	D842V, D842Y	≈5%				Resistent
Exon 18 (Activation loop)	Andere Substitutionen	<1%				Gut
	Deletions I843, I843-H845, D842-H845, D842-M844	1%	Ganzer GI-Trakt			Gut

Tabelle 2 Korrelation von RTK-mutationen, klinisch-pathologischen Charakteristika und Ansprechen auf eine TK-Inhibitor Therapie. EC, extrazelluläre Domäne, JM, Juxtamembran-domäne, TK Tyrosin-Kinase (modifiziert nach Corless, 2014, Lasota, 2008, Ricci, 2013).

Eine spezielle Variante von GIST stellen die sogenannten "wild-typ" GIST dar. Darunter versteht man GIST ohne Mutation im KIT- oder PDGFRA-Gen. In etwa 85% der pädiatrischen GIST und 10-15 % der adulten GIST sind "wild-typ" GIST. Diese Tumoren haben typische klinisch - pathologische Merkmale (fast ausschliesslich im Magen lokalisiert, pädiatrische Altersgruppe, weibliches Geschlecht, epitheloide Histologie, indolentes klinisches Verhalten, gelegentlich Lymphknotenmetastasen).

Eine kleine Fraktion davon ist mit Neurofibromatose Typ-I assoziiert.

In etwa die Hälfte der "wild-typ" GIST weisen eine Succinat-Dehydrogenase (SDH) Defizienz auf. SDH-defiziente GIST treten entweder syndromal auf, das heisst im Rahmen einer Carney-Triad (CT) oder einer Carney dyad (Carney-Stratakis Syndrome, CSS), oder aber sporadisch. Ein verlässlicher Test für die SDH-Defizienz ist eine immunhistochemische Untersuchung für SDH-B. Diese sollte daher in allen "wild-typ" GIST durchgeführt werden.

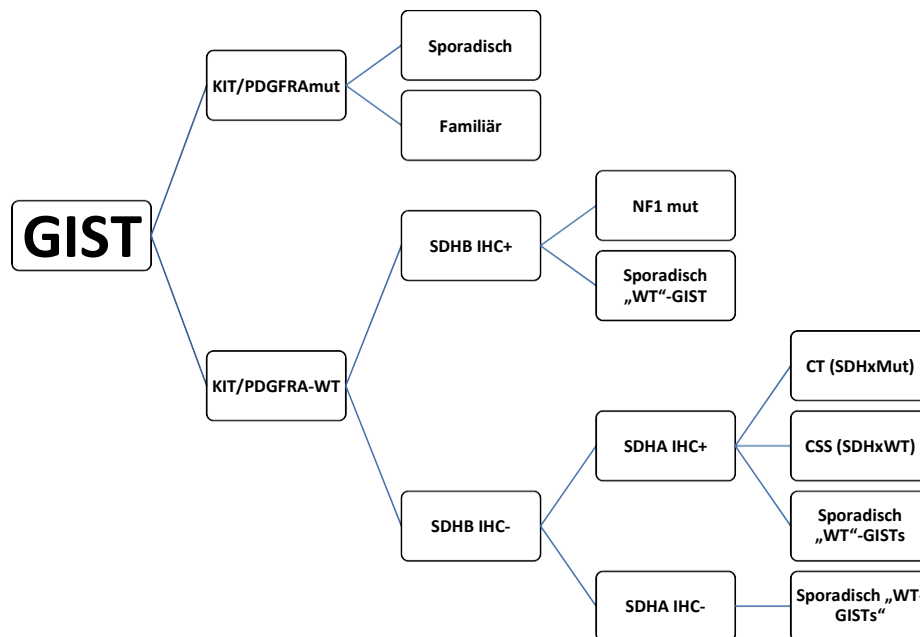


Abbildung 2. Diagnostischer Algorithmus für „wild-typ-GIST“. Modifiziert nach Boikos, 2014, Nannini, 2013.

Berichtsvorlagen

Hinweis: Fett gedruckt sind **obligate** Angaben

1. Biopsie

Magen (Biopsien):

Fragmente eines exulzerierten epitheloidzelligen Gastrointestinalen Stromatumors (GIST) des Magens. Keine Mitosen.

Proliferationsrate (MIB1): Ca. 3 %.

Kommentar

Die Expression von CD117 und DOG1 bei Negativität von S100, SMA und Zytokeratin 22 bestätigt das Vorliegen eines Gastrointestinalen Stromatumors.

Die abschliessende Beurteilung der Dignität/des Malignitäts-Risikos muss am Resektat erfolgen.

2. Resektat

Magen subkardial (partielle Ektomie):

Überwiegend spindelzelliger, exulzerierter Gastrointestinaler Stromatumor (GIST) des Magens von 31 mm Durchmesser mit Infiltration der Tunica muscularis propria und der Submukosa.

**1 Mitose/50 HPF. Ausserhalb der Ulzeration keine Tumornekrosen.
Tumorfremie Resektionsränder.** Minimaler Abstand zum Resektionsrand: 2 mm.

Kommentar

Falls eine molekularpathologische Analyse des Tumors gewünscht ist, bitten wir um Auftragserteilung.

Zusammenfassung

Überwiegend spindelzelliger, exulzerierter gastrointestinaler Stromatumor des Magens.

Durchmesser 31 mm. 1 Mitose/50HPF. Tumorfremie Resektionsränder.

Very low risk nach Miettinen (Gruppe 2).

TNM (7. Auflage, 2010): pT2, V0, L0, Pn0.

3. Zytopathologie

Magenwand (FNP):

Zahlreiche Zellen einer spindelzelligen Neoplasie ohne relevante Kernatypien, **gut vereinbar mit gastrointestinalem Stromatumor (GIST).**

Kommentar

Immunzytochemisch sind die Tumorzellen positiv für CD117 und negativ für S100, was die Diagnose eines gastrointestinalem Stromatumors bestätigt

4. Molekularpathologische Untersuchungen

Dünndarm, Resektat:

Spindelzelliger Gastrointestinaler Stromatumor (GIST) des Dünndarmes.

Maximaler Tumordurchmesser 57mm. 3 Mitosen/50HPF. Intermediate risk nach Miettinen (Gruppe3a).

Resektion knapp im Gesunden.

Resultat der Gensequenzierungen:

KIT (Exone 9, 11, 13 und 17): Nachweis der Mutation p.P551_E554Del im Exon 11

PDGFRA (Exone 12, 14 und 18): keine Mutation

Kommentar:

Mutationen in Exon 11 von KIT sind mit gutem Ansprechen auf Therapie mit TK-Inhibitoren assoziiert

NB: ein Absatz mit Beschreibung der verwendeten Methodik (Sanger, NGS, etc) sollte immer im Bericht erwähnt werden

Leber, Segment VI (Biopsie):

Metastase eines spindelzelligen Tumors, vereinbar mit Metastase eines gastrointestinalen Stromatumors (GIST).

Resultat der Gensequenzierungen:

KIT (Exone 9, 11, 13 und 17): keine Mutation

PDGFRA (Exone 12, 14 und 18): keine Mutation

Die zusätzlich durchgeführten immunhistochemischen Untersuchungen zum Nachweis von SDHB verliefen positiv.

Kommentar:

Sogenannte "wild typ-GIST" zeigen einen indolenten Verlauf, sprechen aber nicht gut auf eine TK-Inhibitoren-Therapie an. Die Positivität für SDHB schliesst einen "syndromalen" Tumor aus

Referenzen

Agaimy A. Gastrointestinal stromal tumors (GIST) from risk stratification systems to the new TNM proposal: more questions than answers? A review emphasizing the need for a standardized GIST reporting. *Int J Clin Exp Pathol.* 2010;3(5):461-71.

Agaimy A, Vassos N, Markl B, Meidenbauer N, Kohler J, Spatz J, Hohenberger W, Haller F, Croner RS, Schneider-Stock R, Matzel K. Anorectal gastrointestinal stromal tumors: a retrospective multicenter analysis of 15 cases emphasizing their high local recurrence rate and the need for standardized therapeutic approach. *Int J Colorectal Dis.* 2013 Aug;28(8):1057-64.

Agaimy A, Wunsch PH, Hofstaedter F, Blaszyk H, Rummele P, Gaumann A, Dietmaier W, Hartmann A. Minute gastric sclerosing stromal tumors (GIST tumorlets) are common in adults and frequently show c-KIT mutations. *Am J Surg Pathol.* 2007 Jan;31(1):113-20.

Boikos SA, Stratakis CA. The genetic landscape of gastrointestinal stromal tumor lacking KIT and PDGFRA mutations. *Endocrine.* 2014 Nov;47(2):401-8.

Corless CL. Gastrointestinal stromal tumors: what do we know now? *Mod Pathol.* 2014 Jan;27 Suppl 1:S1-16.

Demetri GD, von Mehren M, Antonescu CR, DeMatteo RP, Ganjoo KN, Maki RG, Pisters PW, Raut CP, Riedel RF, Schuetz S, Sundar HM, Trent JC, Wayne JD. NCCN Task Force report: update on the management of patients with gastrointestinal stromal tumors. *J Natl Compr Canc Netw.* 2010 Apr;8 Suppl 2:S1-41; quiz S2-4.

Group EESNW. Gastrointestinal stromal tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2012 Oct;23 Suppl 7:vii49-55. PubMed PMID: 22997454.

Janeway KA, Kim SY, Lodish M, Nose V, Rustin P, Gaal J, Dahia PL, Liegl B, Ball ER, Raygada M, Lai AH, Kelly L, Hornick JL, Pediatric NIH, Wild-Type GC, O'Sullivan M, de Krijger RR, Dinjens WN, Demetri GD, Antonescu CR, Fletcher JA, Helman L, Stratakis CA. Defects in succinate dehydrogenase in gastrointestinal stromal tumors lacking KIT and PDGFRA mutations. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011 Jan 4;108(1):314-8.

Joensuu H, Hohenberger P, Corless CL. Gastrointestinal stromal tumour. *Lancet.* 2013 Sep 14;382(9896):973-83.

Joensuu H, Vehtari A, Riihimäki J, Nishida T, Steigen SE, Brabec P, Plank L, Nilsson B, Cirilli C, Braconi C, Bordoni A, Magnusson MK, Linke Z, Sufliarsky J, Federico M, Jonasson JG, Dei Tos AP, Rutkowski P. Risk of recurrence of gastrointestinal stromal tumour after surgery: an analysis of pooled population-based cohorts. *Lancet Oncol.* 2012 Mar;13(3):265-74.

Lasota J, Miettinen M. Clinical significance of oncogenic KIT and PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumours. *Histopathology.* 2008 Sep;53(3):245-66.

Miettinen M, Furlong M, Sarlomo-Rikala M, Burke A, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors,

intramural leiomyomas, and leiomyosarcomas in the rectum and anus: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 144 cases. *Am J Surg Pathol*. 2001 Sep;25(9):1121-33.

Miettinen M, Kopczynski J, Makhlof HR, Sarlomo-Rikala M, Gyorffy H, Burke A, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors, intramural leiomyomas, and leiomyosarcomas in the duodenum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 167 cases. *Am J Surg Pathol*. 2003 May;27(5):625-41.

Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol*. 2006 May;23(2):70-83.

Miettinen M, Lasota J. Succinate dehydrogenase deficient gastrointestinal stromal tumors (GISTs) – A review. *Int J Biochem Cell Biol*. 2014 Aug;53:514-9

Miettinen M, Makhlof H, Sobin LH, Lasota J. 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*. 2006 Apr;30(4):477-89.

Miettinen M, Wang ZF, Lasota J. DOG1 antibody in the differential diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a study of 1840 cases. *Am J Surg Pathol*. 2009 Sep;33(9):1401-8.

Miettinen M, Wang ZF, Sarlomo-Rikala M, Osuch C, Rutkowski P, Lasota J. Succinate dehydrogenase-deficient GISTs: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 66 gastric GISTs with predilection to young age. *Am J Surg Pathol*. 2011 Nov;35(11):1712-21. PubMed PMID: 21997692.

Nannini M, Biasco G, Astolfi A, Pantaleo MA. An overview on molecular biology of KIT/PDGFR α wild type (WT) gastrointestinal stromal tumours (GIST). *J Med Genet*. 2013 Oct;50(10):653-61.

Ricci R, Dei Tos AP, Rindi G. GISTogram: a graphic presentation of the growing GIST complexity. *Virchows Arch*. 2013 Oct;463(4):481-7. Tornillo L. Gastrointestinal stromal tumor - an evolving concept. *Front Med (Lausanne)*. 2014;1:43.

Vassos N, Agaimy A, Hohenberger W, Croner RS. Coexistence of gastrointestinal stromal tumours (GIST) and malignant neoplasms of different origin: prognostic implications. *Int J Surg*. 2014;12(5):371-7.

Wittekind C, Meyer H-J, editors. *TNM Klassifikation maligner Tumoren*. 7. Auflage ed. Weinheim: Wiley-VCH; 2010.

Autoren: S. Dirnhofer, L. Terracciano, L. Tornillo
Juni 2016