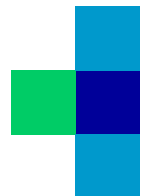


Molekulare prädiktive Pathologie

Aktuelles zur Histopathologie Gastrointestinaler Stromatumore (GIST)

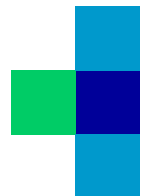
Abbas Agaimy
Institut für Pathologie
Universitätsklinikum, Erlangen

Universitätsklinikum
Erlangen



Aktuelle Definition der GIST

- **Primäre** spindelzellige/epitheloidzellige mesenchymale Neoplasien **des GI-Traktes** mit charakteristischer Histologie und Markerprofil
- *c-KIT*-Mutationen: $\approx 80\%$
- *PDGFRA*-Mutationen: $\approx 10\%$
- Keine Mutation (Wild-typ) $\approx 10\%$



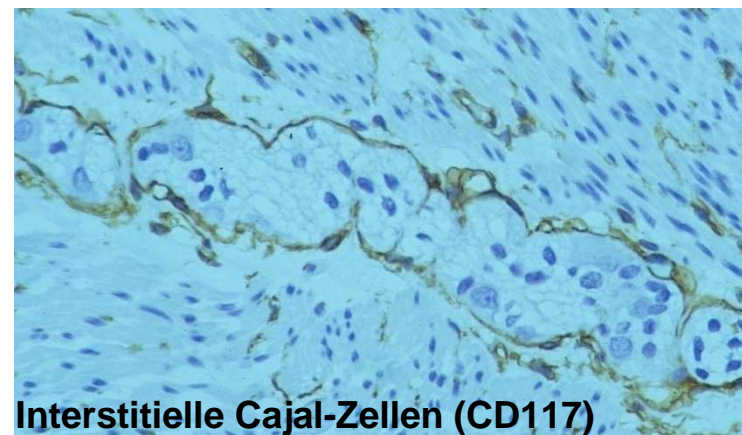
“GIST zeigen eine den Cajal-Zellen-ähnliche Differenzierungslinie”

Cajalzellen (Schrittmacherzellen)

- in der M. propria
- um den Plexus von Auerbach

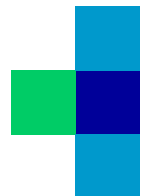


Morphologie der Cajalzellen:
spindelzellig, CD117+/CD34+



Interstitielle Cajal-Zellen (CD117)

Universitätsklinikum
Erlangen



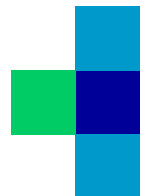
GIST: Inzidenz und Lokalisation

Inzidenz: 14 bis 20 pro 1.000.000 pro Jahr

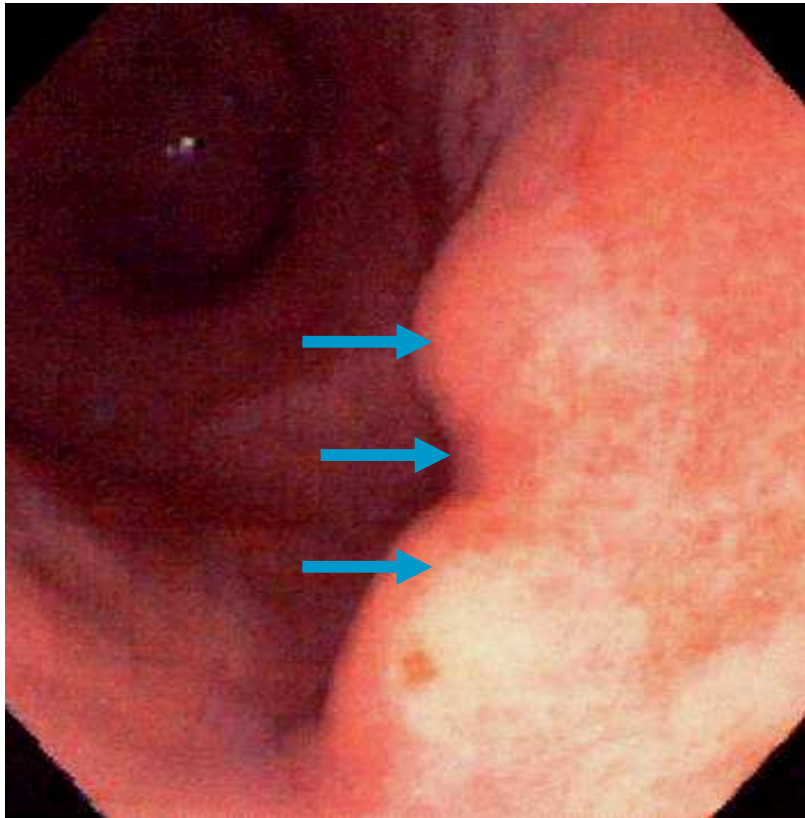
Alter: 55–65 J.

Geschlechtsverteilung: $M \geq W$

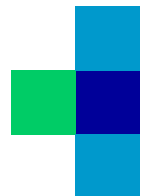
Lokalisation:	Magen	60-70%
	Duodenum	6%
	Dünndarm	20-30%
	Kolorektum	< 10%
	Oesophagus	< 1%
	Appendix	$\leq 1\%$



Endoskopie und EUS: ist eine präoperative Biopsie sinnvoll?

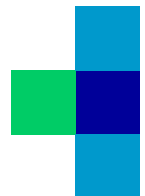
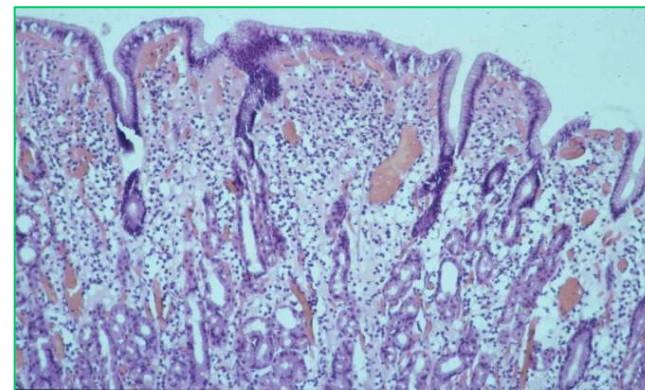
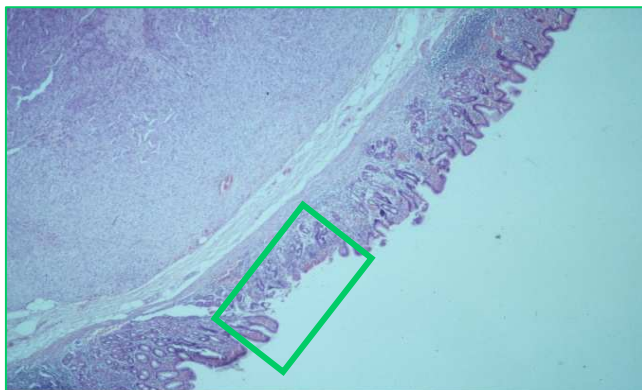
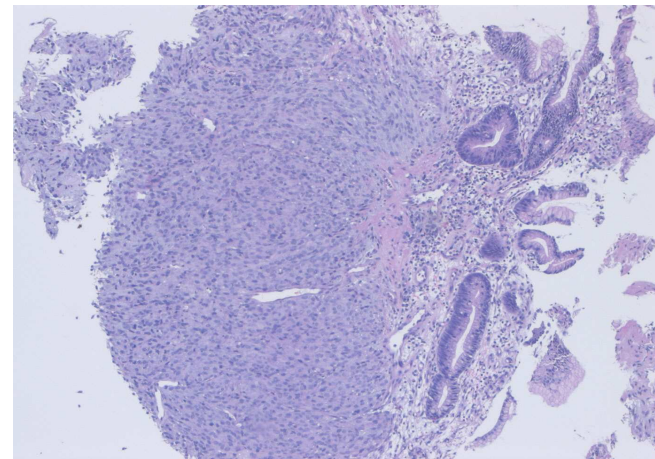
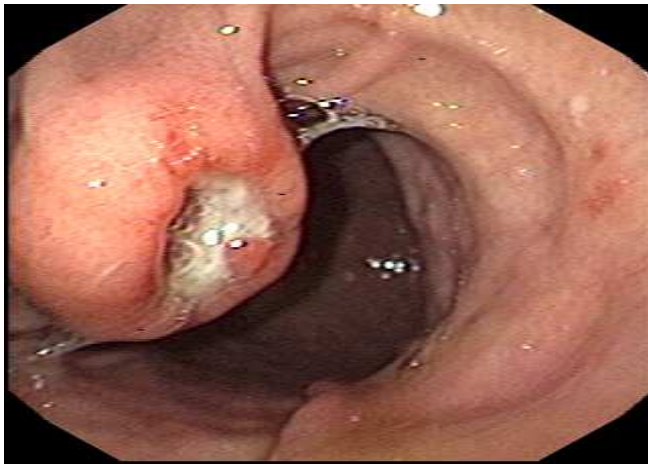


EUS = Endoskopischer Ultraschall
Mit freundlicher Genehmigung von Dr. R. DeMatteo



Konventionelle endoskopische Biopsie

Bisher gibt es kein Konsensus über Notwendigkeit prä-operativer Biopsie und die Biopsiemethode der Wahl

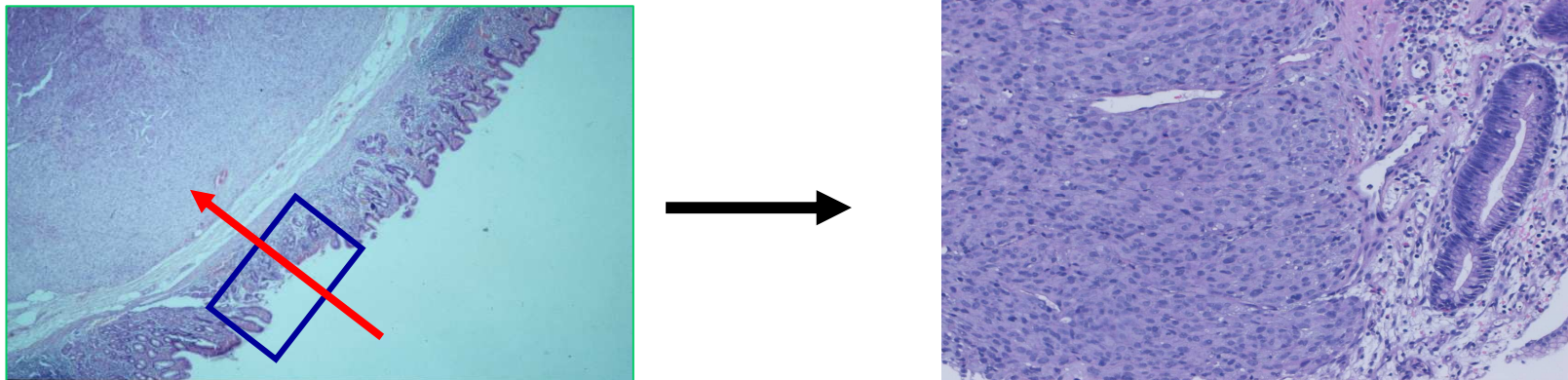


Konventionelle endoskopische Biopsie

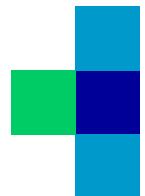
Die endoskopische Biopsie häufig unergiebig:

Alle GIST entstehen primär in der M. Propria.

Die Submukosa nur selten infiltriert.



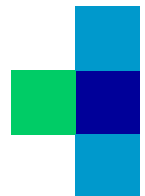
Biopsien aus submuköser Raumforderung im Fundus



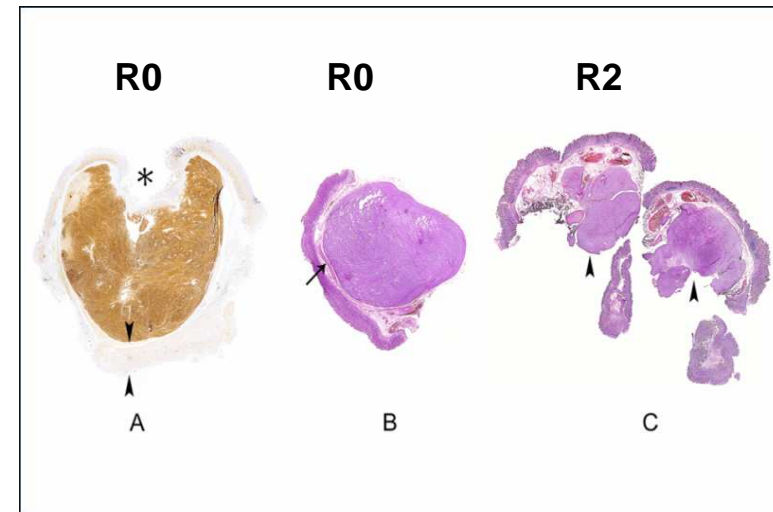
Prä-operative endoskopische Biopsie (Klinikum Nürnberg)

54/133 GIST des oberen GI-Traktes wurden prä-operativ endoskopisch biopsiert (41%)
(1-4 Biopsieversuche)

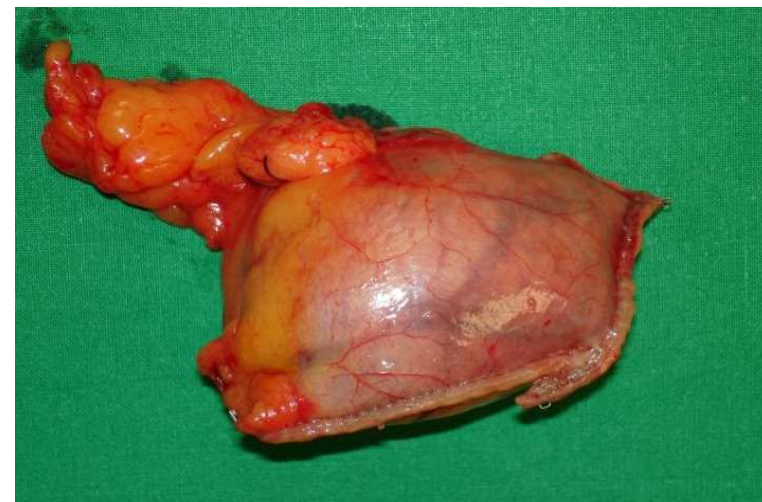
Lokalisation	Positive Biopsie
Gesamt	= 30%
Antrum-GIST	= 57%
Duodenum-GIST	= 44%
Magenkorpus/Fundus	= 16%



Die endoskopische Abtragung
spielt eine eingeschränkte Rolle



Diagnostisch-therapeutische
Exzision = die Regel bei
lokalisiertem Tumor



Makroskopie



Polypoid



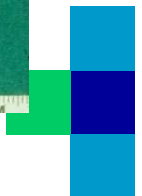
Extramural/peritoneal



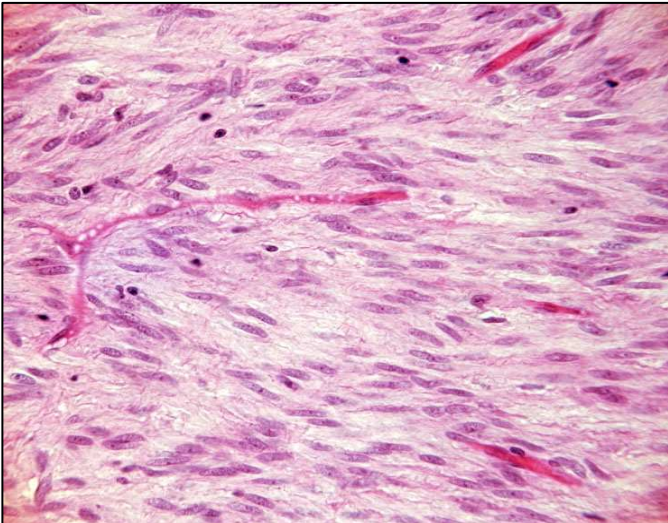
Dumbbell



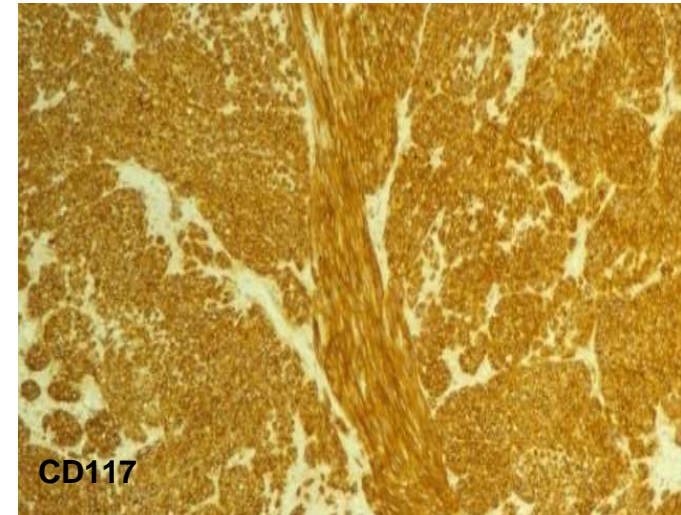
Pseudozystsich



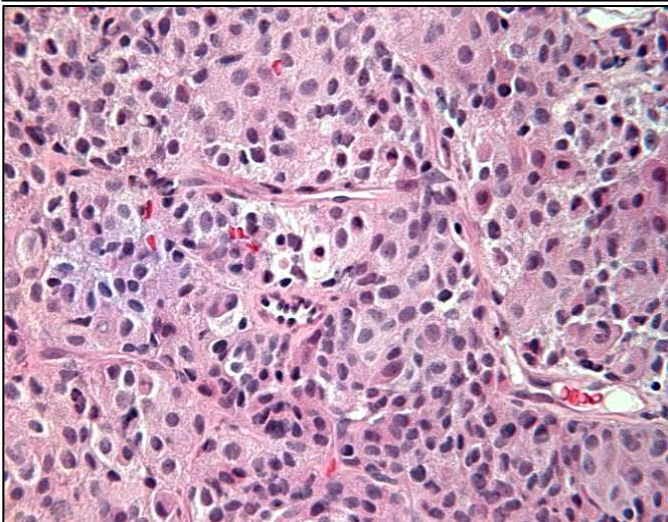
Morphologie



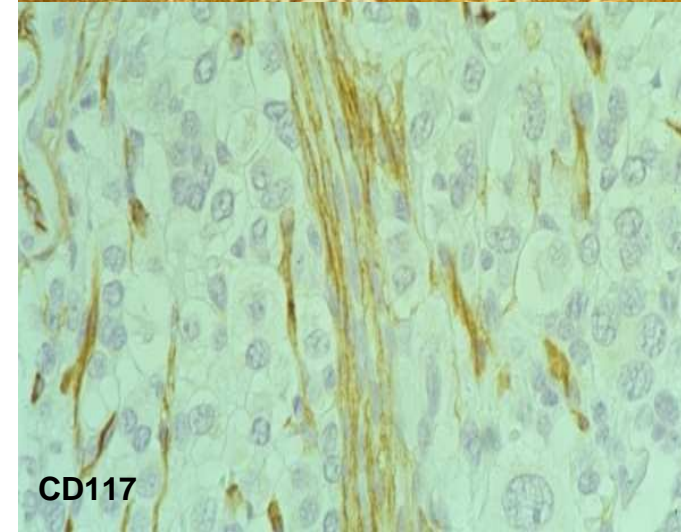
Spindelzellig 70%
Oft KIT-mutiert



CD117



Epitheloid 20%
Oft PDGFRA-
mutiert

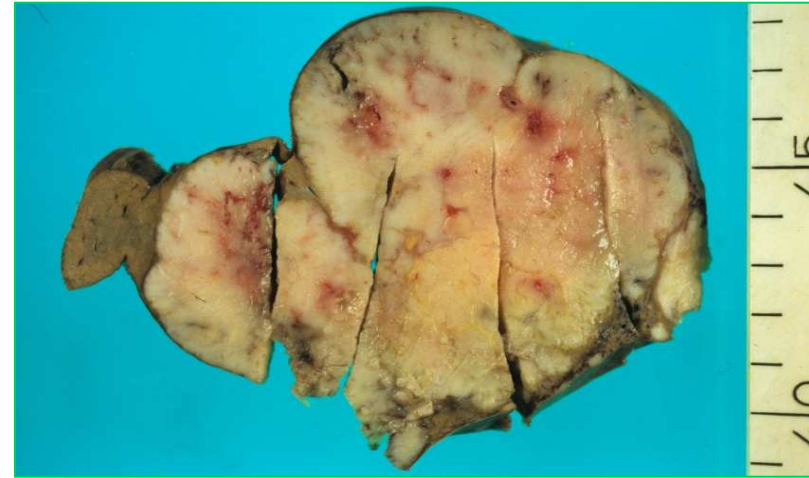


CD117

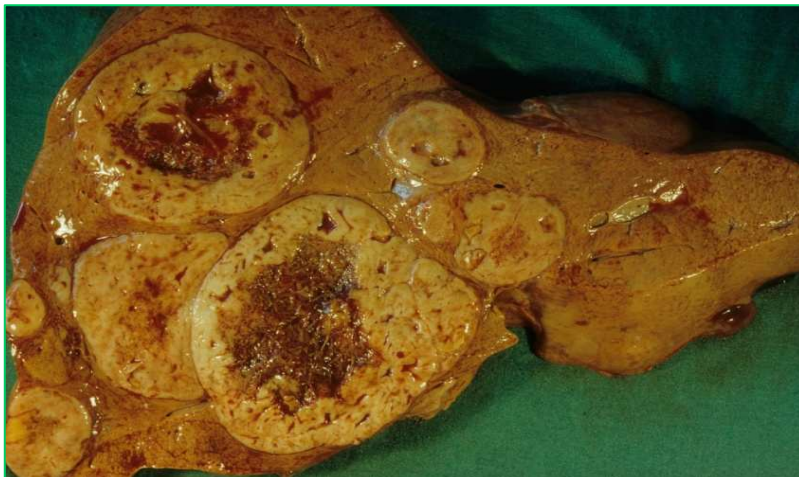
Ausbreitungsmuster



Peritoneale Aussaat



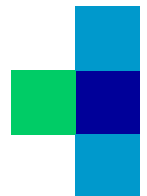
Lebermetastasen Prä-Imatinib



12 Unter Imatinib



Th 11 (selten)

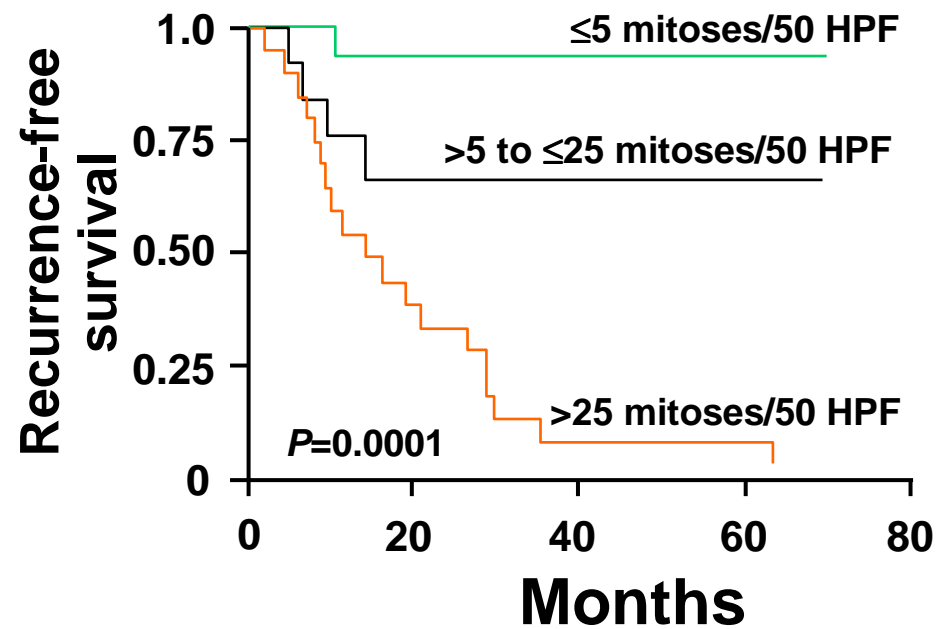
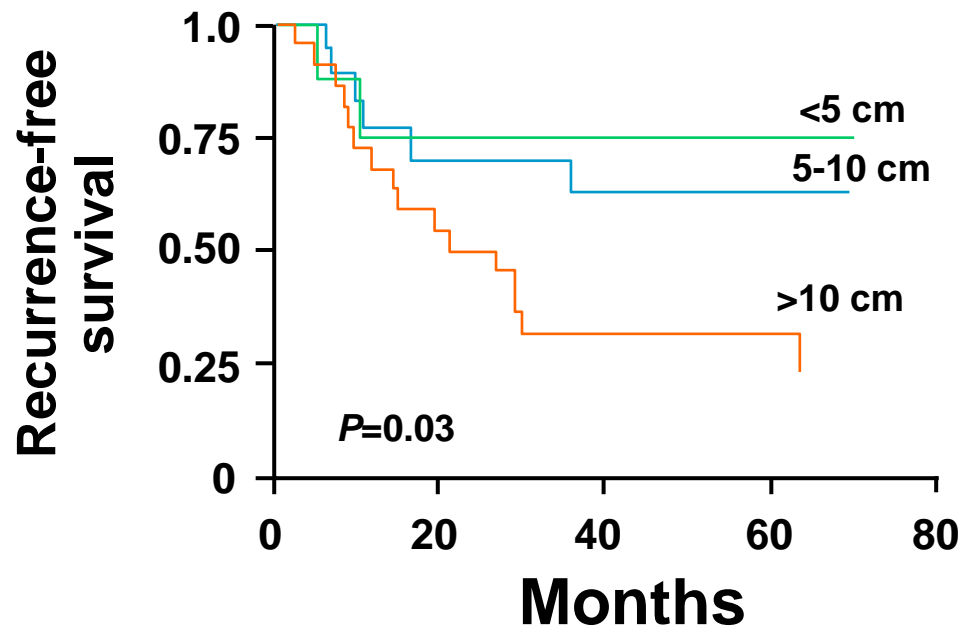


LK-Metastasen beim GIST

- Allgemein selten beim regulären GIST des Erwachsenenalters (≈ 1-2%)
- Jedoch deutlich erhöht ($\geq 20\%$) bei:
 - Alter ≤ 40 Jahre
 - +Epitheloider Morphologie
 - +Antrum-Lokalisation
 - +/-Luminalem Wachstum
 - +/-Wild-typ
 - +/-Carney-triad (GIST+Paragangliom+Lungenchondrom)

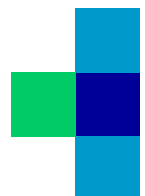


GIST: Dignitätseinschätzung



HPF = High Power Fields

Modified from Singer et al. *J Clin Oncol.* 2002;20:3898.



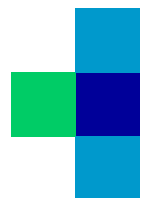
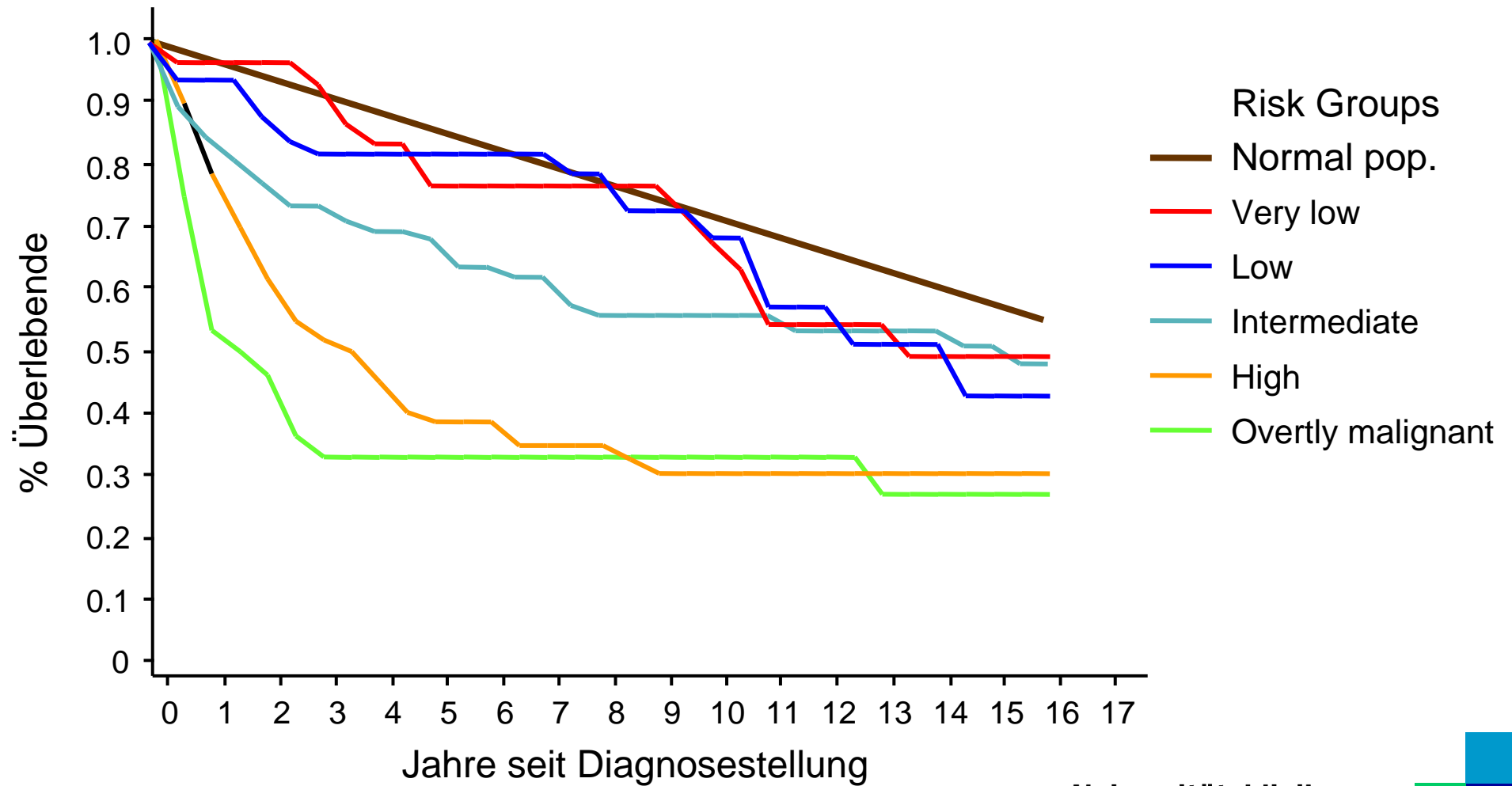
Dignitätseinschätzung

Risiko-Einschätzung der GIST nach NIH-Kriterien (Fletcher et al, 2002)

	Tumorgröße	Mitosezahl
Sehr niedriges Risiko	< 2 cm	< 5/50 HPF
Niedriges Risiko	2-5 cm	< 5/50 HPF
Intermediäres Risiko	< 5 cm	6-10/50 HPF
	5-10 cm	< 5/50 HPF
Hochrisiko	> 5 cm	> 5/50 HPF
	> 10 cm	jede Mitoserate
	jede Größe	>10/50 HPF



Gesamtüberleben nach Risikogruppen



Prognostische Einteilung nach Miettinen

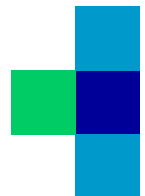
Risk assessment categories of gastrointestinal stromal tumours based on size, mitotic index and anatomical location

Group	Size(cm)	Mitoses HPF	Risk category
1	< 2	< 5/50	Stomach: benige Small intestine: benigne
2	2-5	< 5/50	Stomach: very low malignant potential Small intestine: low malignant potential
3a	5-10	< 5/50	Stomach: very low malignant potential Small intestine: malignant potential
3b	> 10	< 5/50	Stomach: low-moderate malignant potential Small intestine: malignant potential
4	< 2	> 5/50	Stomach: uncertain Small intestine: malignant potential
5	2-5	> 5/50	Stomach: low-moderate malignant potential Small intestine: malignant potential
6a	> 5	> 5/50	Stomach: malignant potential
6b	> 10	> 5/50	Small intestine: malignant potential

HPF, high power field.

Data from Miettinen et al.

Benigne: no tumour-related mortality detected; very low malignant potential: <3% progressive disease; uncertain: insufficient data; low-moderate malignant potential: 12-15% tumour-related mortality; malignant potential: 49-86% tumour-related mortality.



Viele offene Fragen

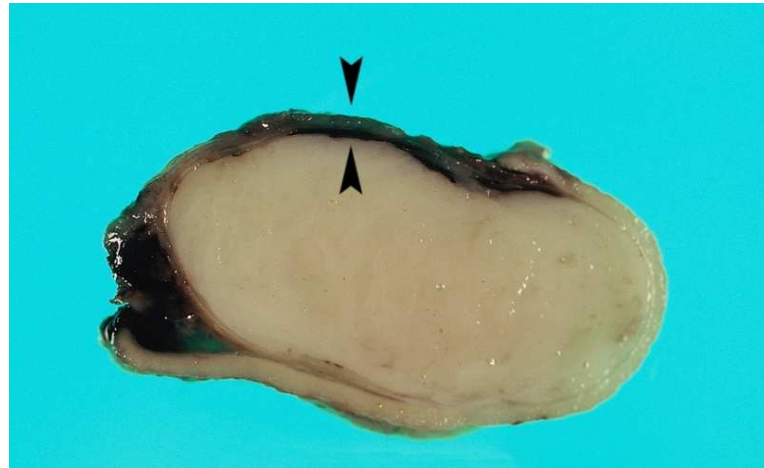
- Warum können manche Low-risk-GIST metastasieren?
Dagegen aber manche große GIST nicht?
- Weshalb gibt es nur eine Risikostratifizierung und keine
„benigne vs maligne“ Diagnosen?



GIST bilden ein morphologisch-biologisch-genetisches Kontinuum, auch innerhalb desselben Tumors (= intratumorale Heterogenität)
individualisierte Risikobestimmung notwendig?



Very low risk



low risk



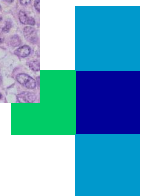
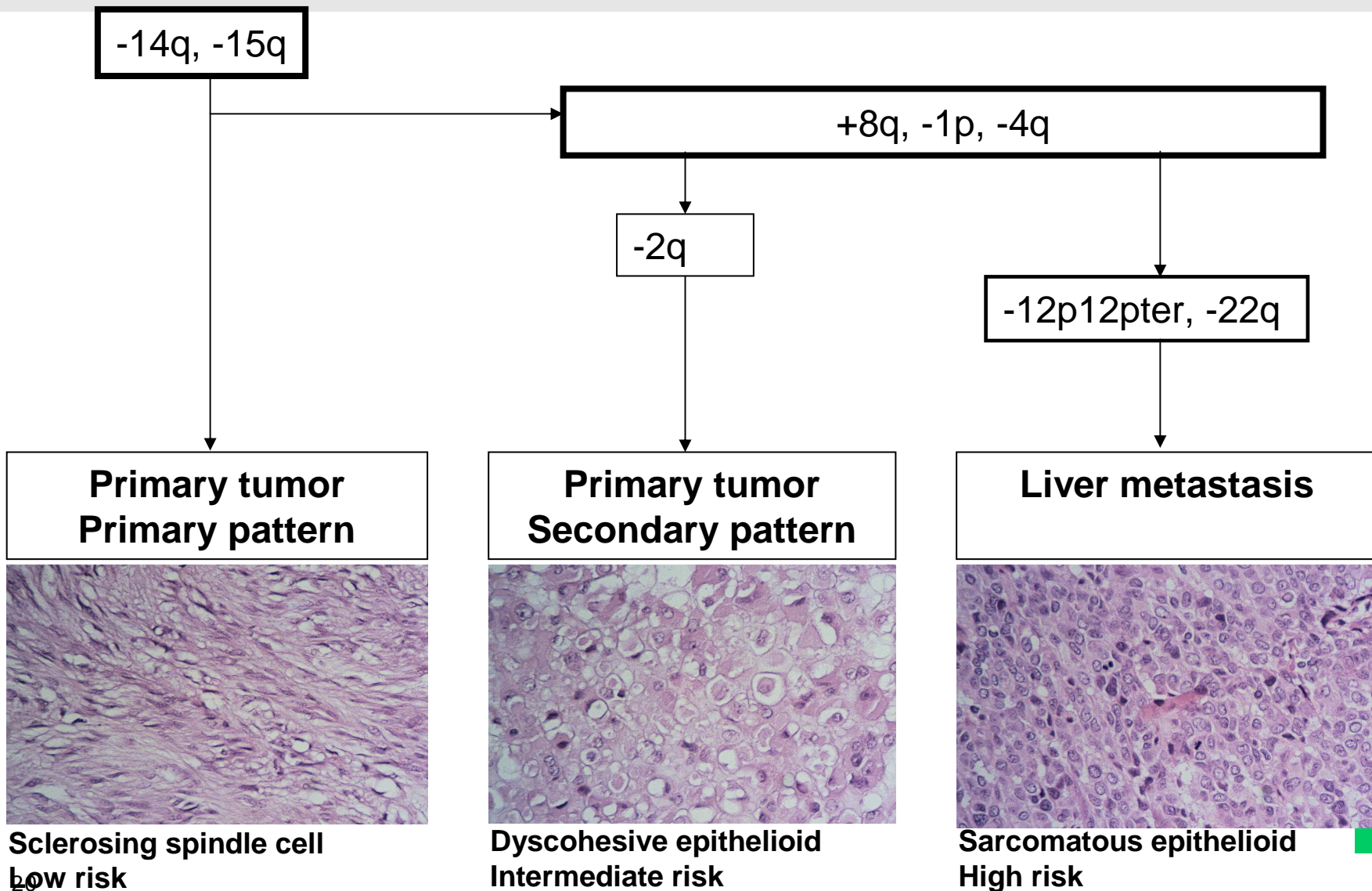
Intermediate risk



High risk

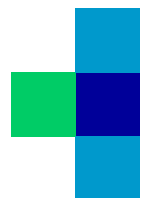


Morphologic Evolution and progression in gastric GIST



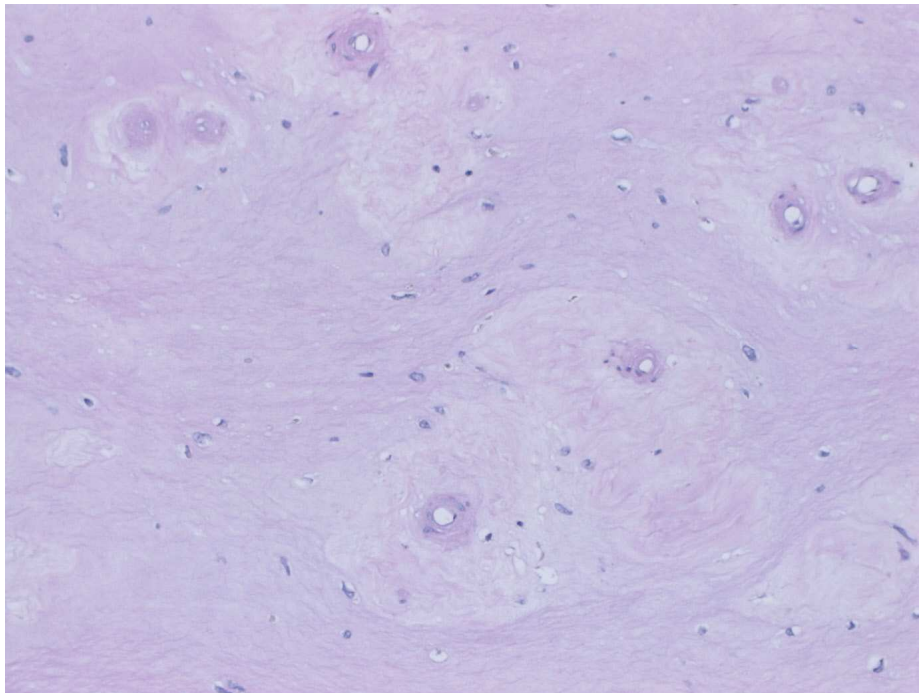
- “Often an epithelioid leiomyosarcoma (*GIST*) will have areas of benign tumor within it as seen by light microscopy. Such an area may comprise the bulk of the tumor, yet the malignant component may still be capable of metastasizing. **Therefore, adequate microscopic sampling of large tumors is necessary; otherwise small areas of sarcoma may be missed. Unfortunately, such sampling must be performed randomly, since the gross features of epithelioid leiomyoma and epithelioid leiomyosarcoma are indistinguishable”.**

(Appleman & Helwig. *Cancer*. 1976;38:708-28).

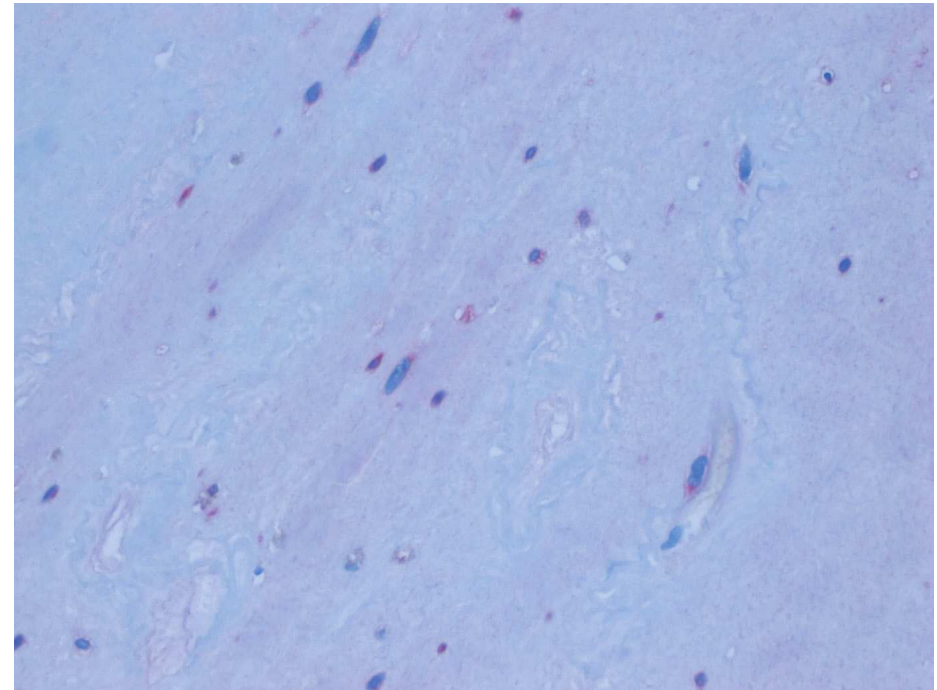


Morphologie von Post-Imatinib-GIST

Lebermetastase, komplette Regression!

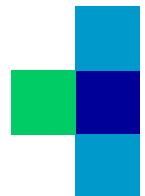


HE



CD117

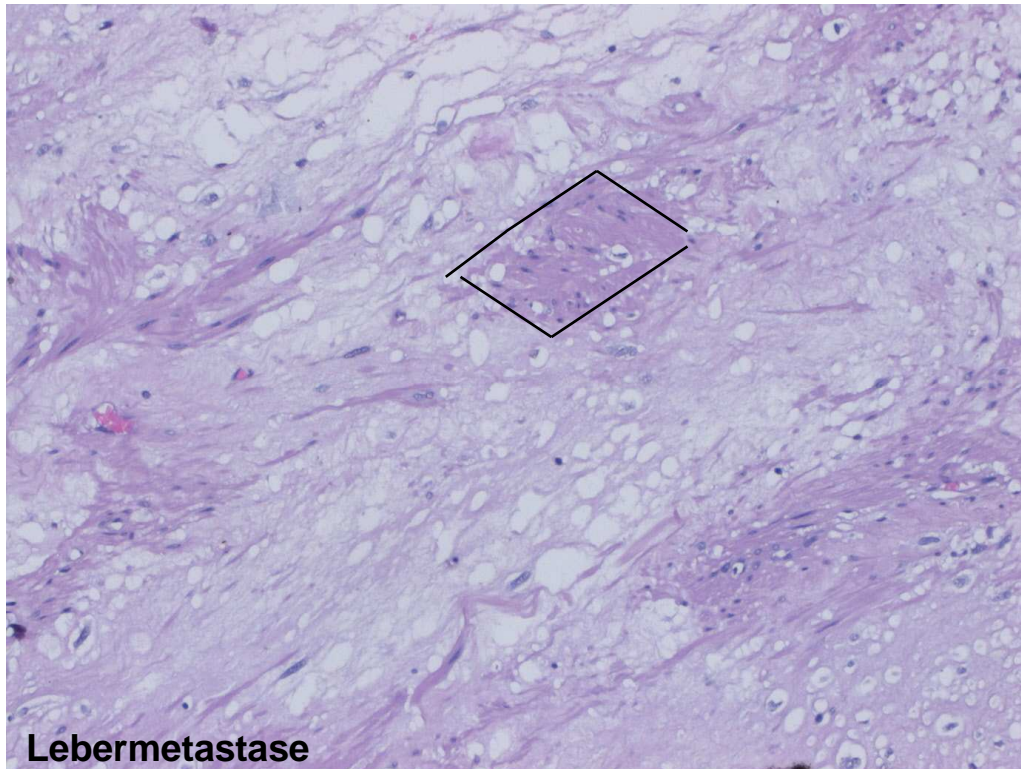
**Universitätsklinikum
Erlangen**



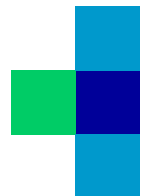
Morphologie von Post-Imatinib-GIST

Blockade of kit signaling induces transdifferentiation of interstitial cells of Cajal to a smooth muscle phenotype.

(*Torihashi et al. Gastroenterology 1999;117:140-8*).



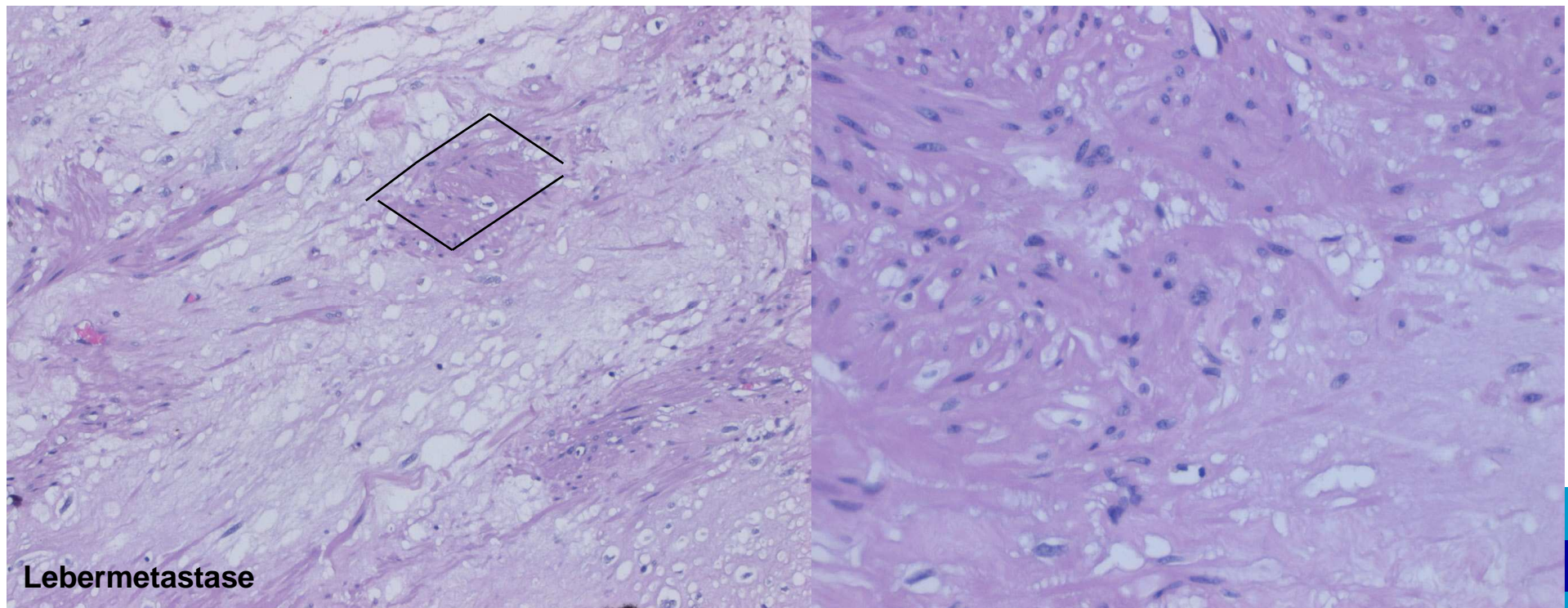
Lebermetastase



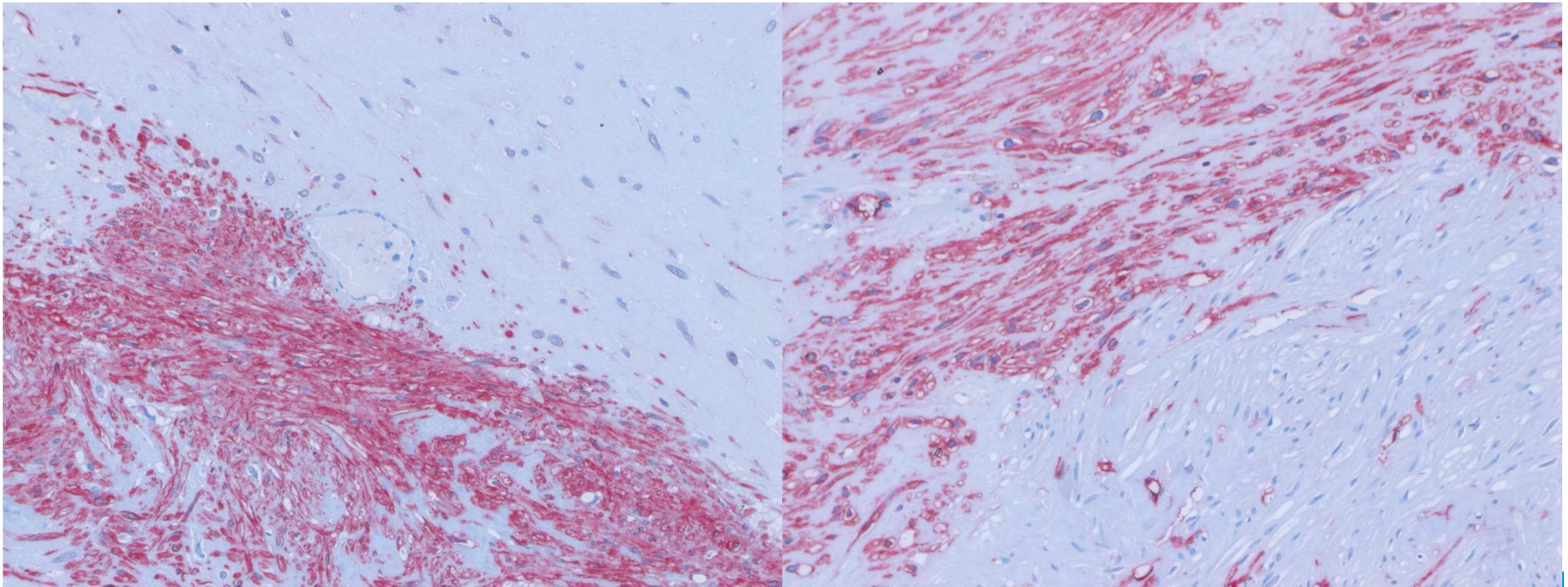
Morphologie von Post-Imatinib-GIST

Blockade of kit signaling induces transdifferentiation of interstitial cells of Cajal to a smooth muscle phenotype.

(*Torihashi et al. Gastroenterology 1999;117:140-8*).



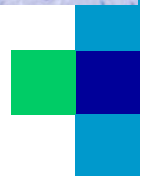
Post-Imatinib-GIST (Lebermetastase Leiomyomartige Transdifferenzierung



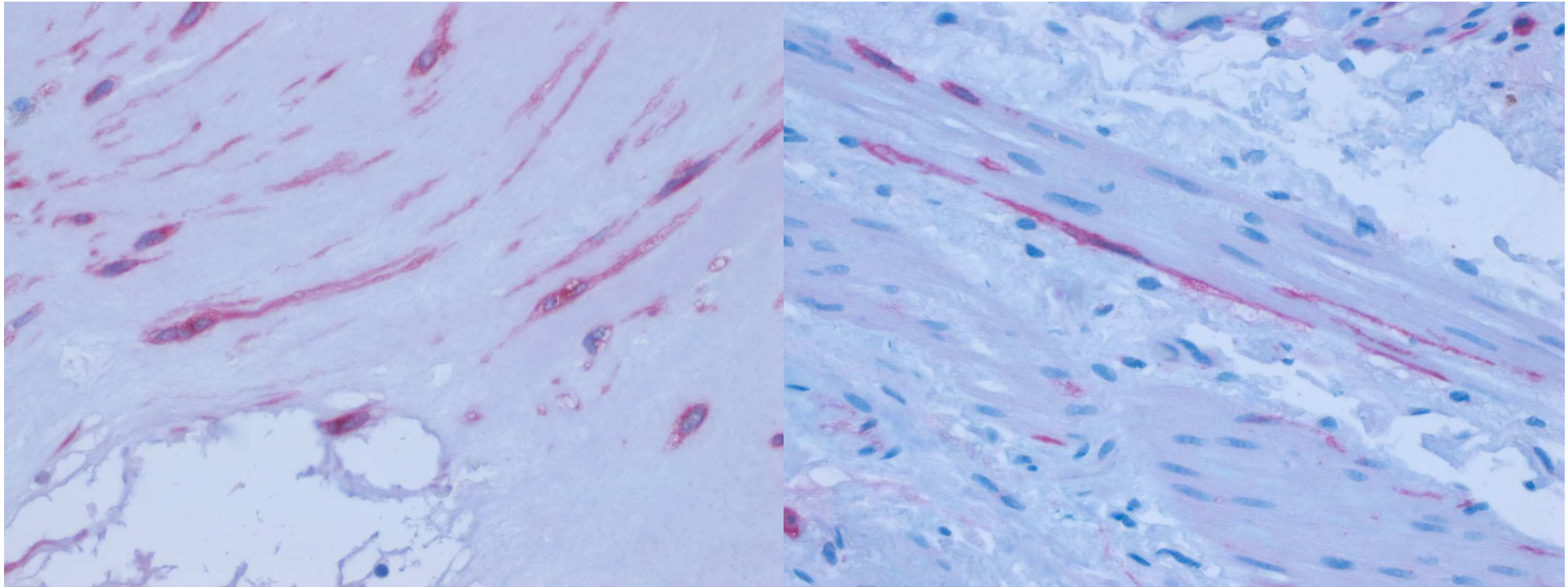
Desmin

CD117

Universitätsklinikum
Erlangen

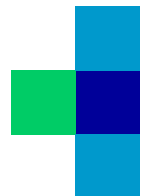


Post-Imatinib-GIST (Lebermetastase) Cajal-Zell-artige Ausreifung

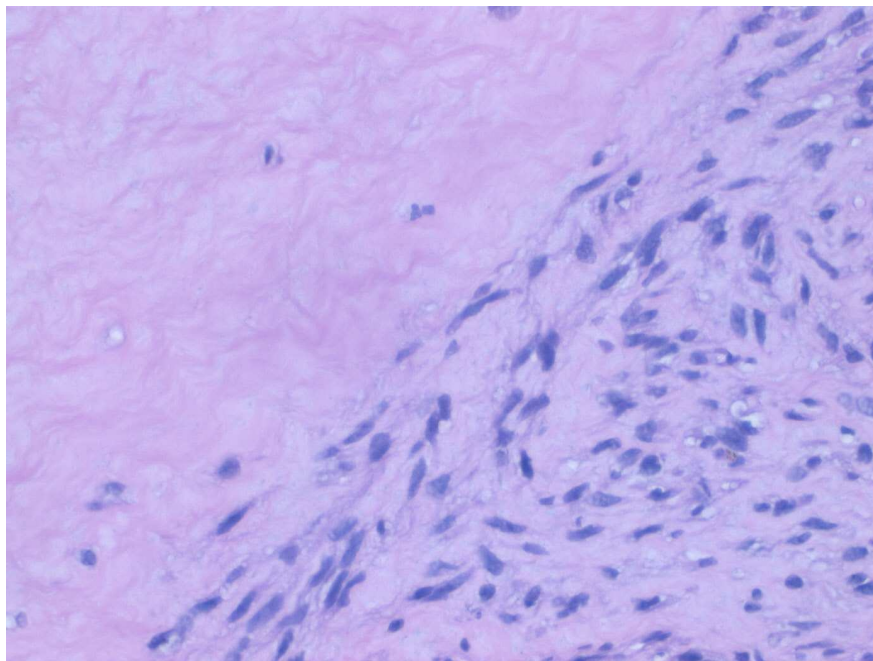


Therapierte GIST-Zellen

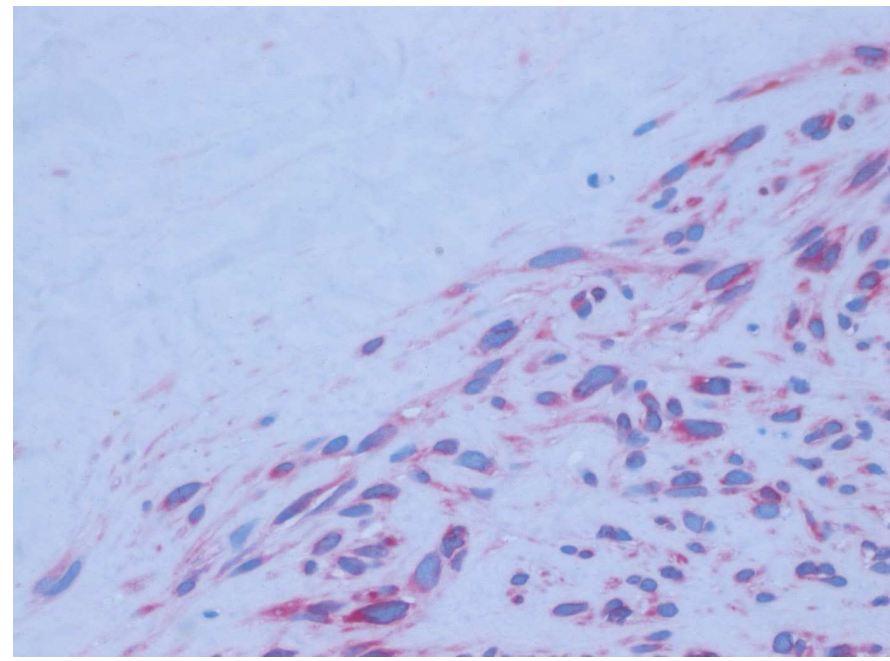
Normale Cajal-Zellen



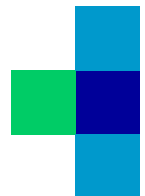
Post-Imatinib-GIST (Lungenmetastase)



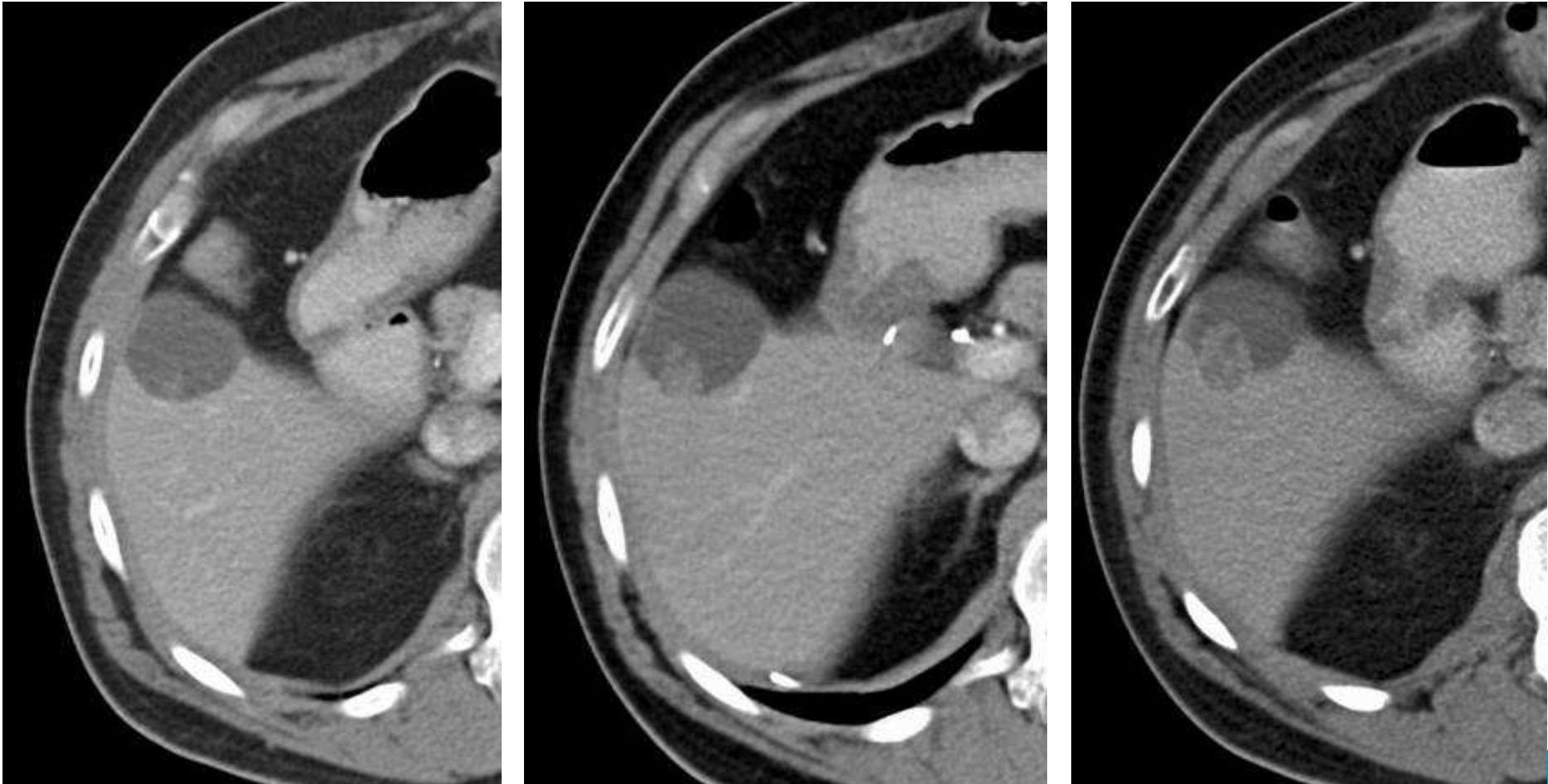
Fragliche sekundäre Resistenz



Bcl-2-Expression

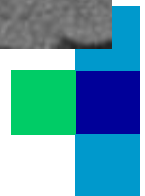


Sekundäre Imatinib Resistenz Erkennen klonaler Evolution

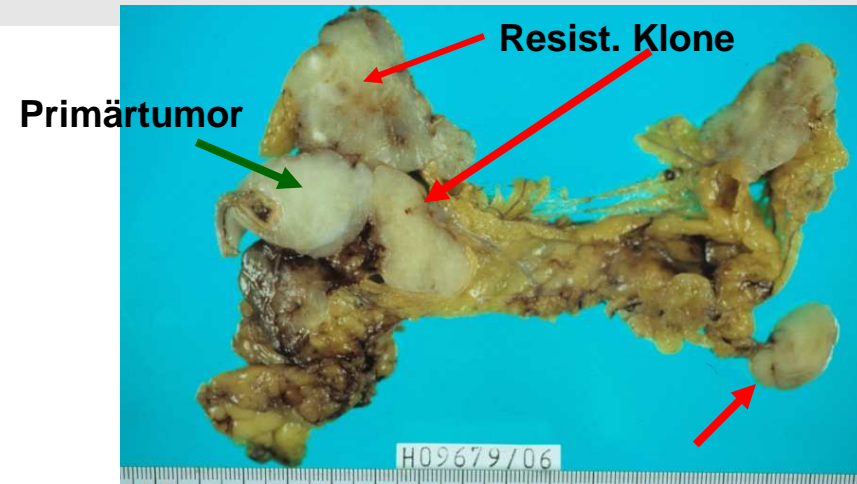
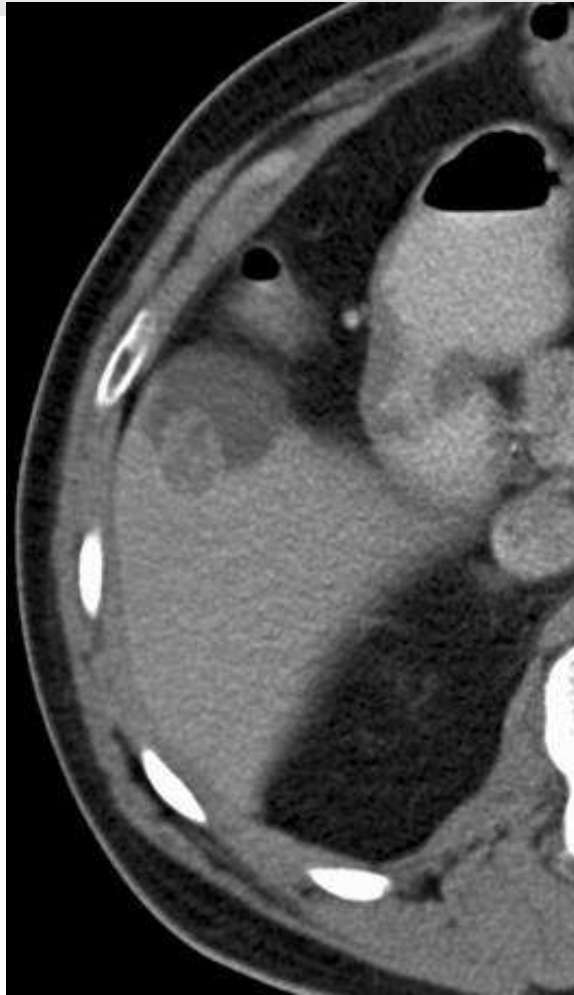


28 Mit freundlicher Genehmigung von Dr. G.D. Demetri

Universitätsklinikum
Erlangen

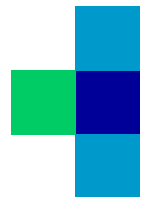


Anbehandelte Sekundär progrediente GIST Erkennen klonaler Evolution

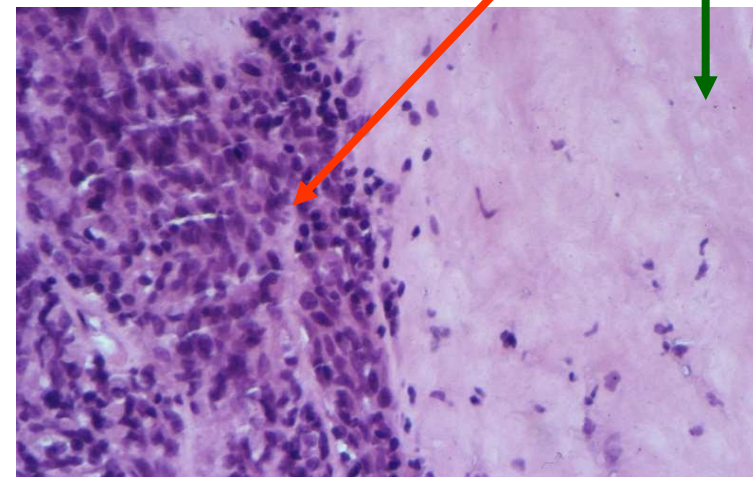
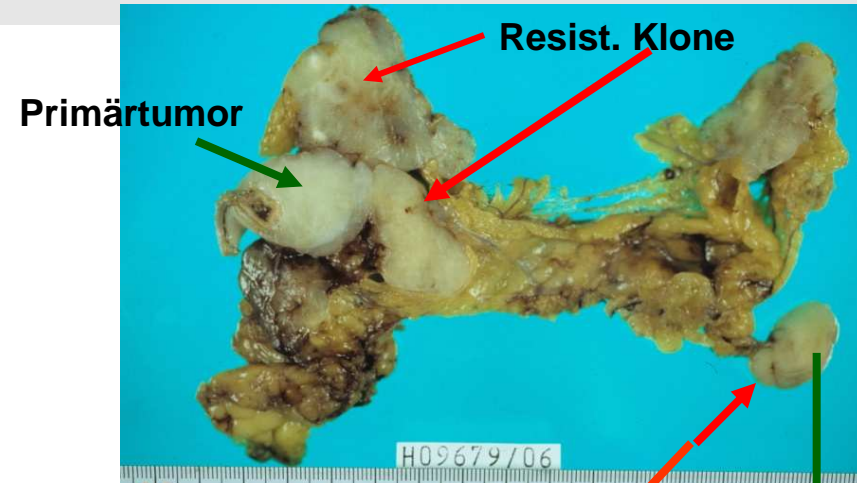
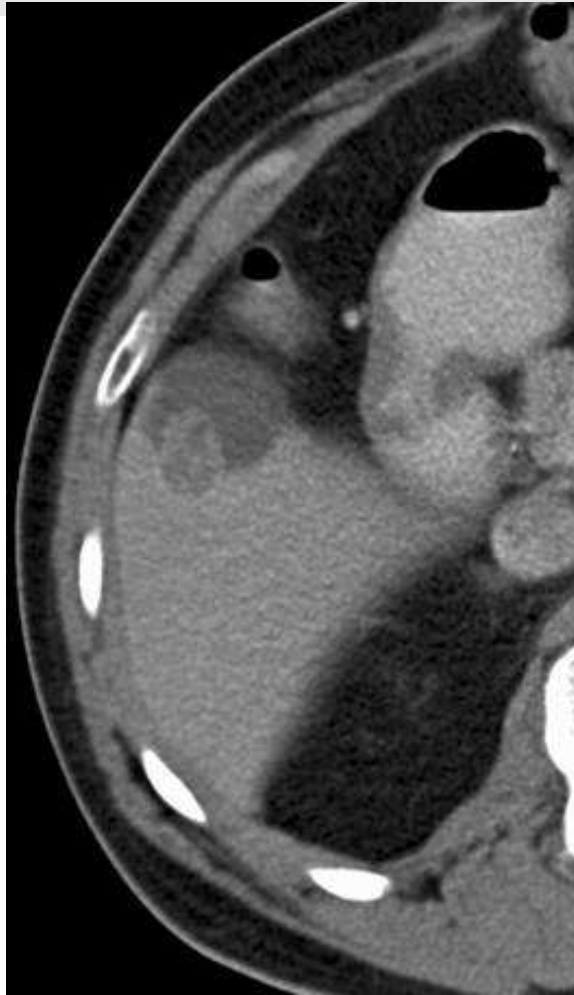


„Nodule in nodule“ pattern unter Imatinib

Universitätsklinikum
Erlangen



Anbehandelte Sekundär progrediente GIST Erkennen klonaler Evolution



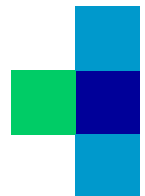
„Nodule in nodule“ pattern unter Imatinib

Universitätsklinikum
Erlangen



Zusammenfassung

- Die Diagnose „ GIST „ erfordert eine spezielle Erfahrung zum Ausschluss sonstiger GIST-Mimickers.
- Die Mutationsanalyse stellt einen wichtigen Baustein in der Therapieplanung dar und sollte routinemäßig, jedoch mindestens bei **Intermediär- u. Hochrisiko** durchgeführt werden
- Nicht alle C-kit-positiven GIST sind Imatinib-sensitiv
- Nicht alle C-kit-negativen GIST sind Imatinib-resistent
- Vieles über Ätiologie und Therapieresistenz bleibt unklar



Danke für Ihre Aufmerksamkeit

