6 ulusal CERRAHİ ONKOLOJİ KONGRESİ

24 - 27 Şubat 2022 | Gloria Golf Resort – ANTALYA

Dr. Murat GÜNER

SBÜ İZMİR TEPECİK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ

GASTROİNTESTİNAL STROMAL TÜMÖRLER

Sunum Planı

- Tanım
- Epidemiyoloji
- Patogenez
- Klinik
- Tanı Kriterleri ve Patolojik Tanı
- Medikal ve Cerrahi Tedavi

Tanım

- Gastrointestinal stromal tümörler (GIST) gastrointestinal tracktın pacemaker hücreleri olan cajal hücrelerinden köken alır.
- GIST gastrointestinal sistemin nadir görülen mezenkimal tümörleridir.

Epidemiyoloji

- İnsidans 1.5/100000
- Tüm Gastrointestinal sistem malignitelerinin %1-2'si
- GIS'in en sık görülen mezenkimal tümörleridir
- Total gastrektomi spesmenlerinde ve otopsi serilerinde < 1cm %25'lere çıkabilir (mikrogistlerin malignite potansiyeli ↓)
- Genelllikle 65-69 yaş, E=K (SDH kadınlarda 2 kat daha fazla)
- < 40 yaş nadir


Cancer Epidemiology
The International Journal of Cancer Epidemiology, Detection, and Prevention

Global epidemiology of gastrointestinal stromal tumours (GIST): A systematic review of population-based cohort studies

Patogenez

- GIST'ler GIS'in diğer mezenkimal tümörlerinden bazı farklılıklar gösterir
- Büyük çoğunluğu CD117 antijeni taşır = transmembran KIT reseptör tirozinkinaz, %80 KIT mutasyonu
- İntertisyel Cajal Hücrelerinden kaynaklanan subepitelyal kitle olarak ortaya çıkarlar

Genetik Sendromlar

- Büyük çoğunluğu sporadiktir
- %5 genetik sendromlar ile birlikte
  - Primer familyal GIST sendromu
  - Carney Stratakis Sendromu
  - Carney triadı
  - Nörofibramatozis tip 1


Endocrine-Related Cancer

REVIEW

Classification of gastrointestinal stromal tumor syndromes

Lokalizasyon

- Tüm GİS boyunca görülebilir
- Mide %40-60
- Jejunum/İleum %25-30
- Kolon-Rektum %5-15
- Duodenum %5
- <%5 mezenter,omentum
- Özefagus ≤%1


REVIEW ARTICLE

Diagnosis and management of gastrointestinal stromal tumors: An up-to-date literature review

Klinik

- Asemptomatik
- GIS kanama
- Erken doygunluk
- Kilo kaybı
- Disfaji
- Obstruksiyon

Klinik

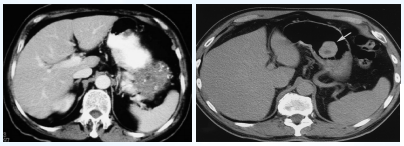
- %10-20 tanı anında metastatik
- Karaciğer
- Periton
- Omentum
- Lenf nodu metastazı nadir

Tanı

- Bilgisayaralı Tomografi
- Manyetik Rezonans Görüntüleme
- Pozitron Emisyon Tomografisi
- Endoskopik Ultrasonografi

Tanı

- Bilgisayarlı tomografi ilk tercih
- BT'de solid, düzgün konturlu, kontrast tutan kitle
- BT'nin kullanılamadığı durumlarda veya rektal GIST şüphesinde MRI

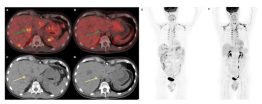



Relationship between diagnostic imaging features and prognostic outcomes in gastrointestinal stromal tumors (GIST)

Tanı

PET;

- Malign benign ayrımı
- Aktif tümör dokusu skar ayrımı
- Tedaviye yanıt değerlendirmesi
- Rekurrens ve metastazların değerlendirilmesi



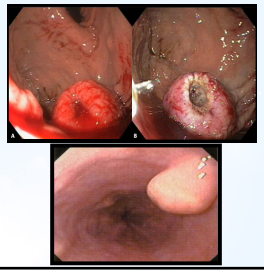

ORIGINAL ARTICLE

Consensus report on the radiological management of patients with gastrointestinal stromal tumours (GIST): recommendations of the German GIST Imaging Working Group

Tanı

Endoskopi;

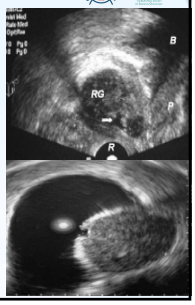
- Üzeri normal mukoza ile kaplı
- Düzgün sınırlı, submukozal
- Mide lümenine doğru büyüme
- Santral ülser nadiren görülebilir



Tanı

EUS;

- Hipoekoik
- Sınırları belirgin homojen lezyon (nadiren irreguler)
- Nadir ülserasyon
- Çoğunlukla muskularis propriadan kaynaklanır



Biyopsi

- Neoadjuvan tedavi alacaksa
- EUS eşliğinde biyopsi
- Perkutan biyopsi (tümör rüptürü, tümör ekilimi nedeniyle önerilmez)

Patoloji

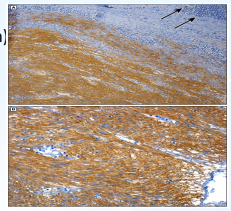
- İğsi hücreli %70
- Epiteloid tip %20 (genellikle KIT -, PDGFRA mut +, çocuklarda)
- Mikst tip %10

REVIEW

Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, diagnosis and management

İmmunohistokimya

- KIT (CD117); %95
- DOG-1 (discovered on GIST, anoctamin)
- PKC-theta (Protein kinaz C theta)
- CD 34



İmmunohistokimya

Immunohistochemical schema for the differential diagnosis of spindle cell tumors of the gastrointestinal tract

Type	CD117	DOG-1	PKC-theta	CD34	SMA*	S100 protein	Desmin
GISTs	+ (>95%)	+ (97%)	+ (72%)	+ (60 to 70%)	+/– (30 to 40%)	– (5% +)	Very rare
Leiomyoma	–	–		+ (10 to 15%)	+	–	+
Leiomyosarcoma	–	–	+ (10%)	–	+	–	+
Schwannoma	–	–	+ (10%)	–	–	+	–

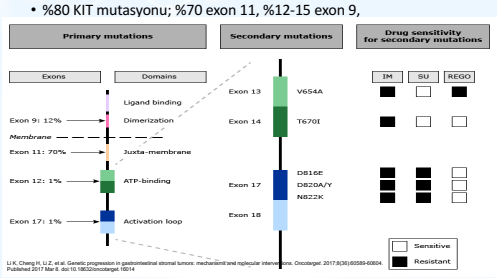
DOG-1: discovered on GIST-1; PKC-theta: protein kinase C theta; GISTs: gastrointestinal stromal tumors.

* Alpha smooth muscle actin.

Differential diagnosis of gastrointestinal stromal tumor and other spindle cell tumors in the gastrointestinal tract based on immunohistochemical analysis

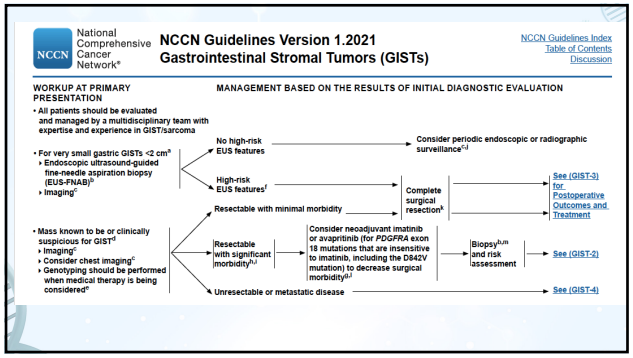
Moleküler değişiklikler, mutasyonlar

- %80 KIT mutasyonu; %70 exon 11, %12-15 exon 9,



Prognostik Faktörler

- Tumor boyutu
- Mitotik indeks
- Tumor lokalizasyonu
- Tumor rüptürü
- R0 rezeksiyon
- Exon 9 mutasyonları
- PDGFRA exon 18 kodon D842V mutasyonu iyi prognoz fakat imatinib direnci



EUS

Yüksek risk bulguları;

- Düzensiz sınır
- Kistik doku birlikteliği
- Ülserasyon
- Heterojenite
- Ekojen görüntü

Endoskopik tedavi

- Tümörün submukozal yerleşimli olması (derin diseksiyon???)
- Cerrahi sınır problemi
- Perforasyon riski
- Rektal bölgede ve üst gastrointestinal sistemde organ koruyucu olarak uygulanabilmekte

Enükleasyon

•Küçük tümörlerde <5cm radikal cerrahiye benzer DFS ve OS bildiren çalışmalar mevcut.

Laparoskopik Cerrahi

- 2004 yılında ESMO laparoskopiyi sadece ≤ 2cm GIST'lerde önermekteydi
- Ottani ve ark. 2006 yılında 5cm ye kadar laparoskopik wedge rezeksiyonlar için başarılı sonuçlar bildirdi.

Surgery. 2006 Apr;139(4):484-92. doi: 10.1016/j.surg.2005.08.011.

Operative indications for relatively small (2–5 cm) gastrointestinal stromal tumor of the stomach based on analysis of 60 operated cases

Yoshihide Otani [1], Toshiharu Furukawa, Minenshi Yoshida, Yoshiro Sakawa, Norihito Wada, Masakazu Ueda, Tetsuro Kubota, Makio Mukai, Kaori Kameyama, Yoshinori Sugino, Koichiro Kumai, Masaki Kitajima

Affiliations + expand

PMID: 16527567 DOI: 10.1016/j.surg.2005.08.011

Kim et al. World Journal of Surgical Oncology 2012, 10:220
http://www.wjso.com/content/10/1/220

WORLD JOURNAL OF SURGICAL ONCOLOGY

RESEARCH Open Access

Long term survival results for gastric GIST: is laparoscopic surgery for large gastric GIST feasible?

Ki-Han Kim[1], Min-Chan Kim[1*], Ghap-Jeong Jung[1], Su-Im Kim[1], Jin-Seok Jang[2] and Hyuk-Chan Kwon[1]

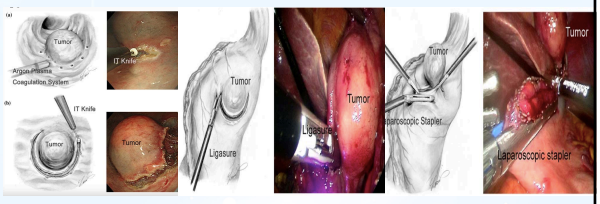
Teknik

- Trokar yerleşimleri, hasta ve cerrah pozisyonu mide kanseri veya Nissen fundoplikasyonundakine benzer
- Kitle mobilizasyon için normal serozadan kaldırılabilir yada kitle çevresine seromuskuler suturler konulabilir
- Çok fazla doku çıkarılacaksa, tümör endofitik büyüme gösteriyorsa, eversiyon tekniği ile gastrotomi yapılarak rezeksiyon yapılabilir

Teknik

- GEJ'deki GIST'ler için peroperatif endoskopi ve buji kullanımı tümör lokasyonu ve olası bir stenozun önüne geçmek için kullanılabilir
- Yine bu bölgedeki tümörler için transgastrik yaklaşımlar uygulanabilir

Laparoscopik Endoscopic Cooperative Surgery

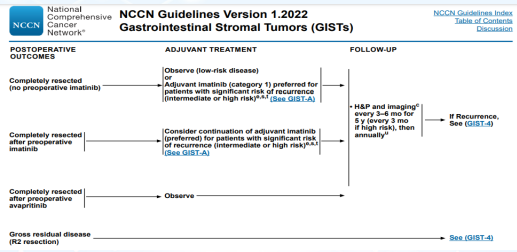


Cerrahi sınır?

- R0 rezeksiyon için cerrahi sınırın negatif olması yeterli
- R1 tümörde reeksizyon öneren çalışmalar mevcut ancak NCCN düşük risk grubu için reeksizyon önermemekte!!!

1.Casali PG, Abecassis N, Aro HT, Bauer S, Biagini R, Bielack S, et al. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol : Off. J.Eur. Soc.Med. Oncol. 2018;29(Suppl 4):iv68–iv78.
2.von Mehren M, Randall RL, Benjamin RS, Boles S, Bui MM, Ganjoo KN, et al. Soft tissue sarcoma, version 2.2018, NCCN clinical practice guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw : J Natl Compr Canc Netw 2018;16(5): 536e63.

Adjuvan Tedavi



Sistemik Tedavi

SYSTEMIC THERAPY AGENTS AND REGIMENS FOR UNRESECTABLE,[c] PROGRESSIVE OR METASTATIC DISEASE

First-line therapy	Second-line therapy	Third-line therapy	Fourth-line therapy	Additional options after progression on approved therapies[d,e]
Preferred Regimen • Imatinib[1,2,3] (category 1) for sensitive mutations or for *PDGFRA* exon 18 mutations (excluding the D842V mutation)	**Preferred Regimen** • Sunitinib[1,4] (category 1) • Dasatinib[5] for patients with *PDGFRA* exon 18 mutations that are insensitive to imatinib (including the PDGFRA D842V mutation)	**Preferred Regimen** • Regorafenib[1,6] (category 1)	**Preferred Regimen** • Ripretinib 150 mg daily[7,8] (category 1)	**Useful in Certain Circumstances** • Avapritinib[1,3] • Cabozantinib[9,10] • Everolimus + TKI[9,11] • Nilotinib[12,13] • Pazopanib[14] • Ripretinib dose escalation to 150 mg BID (if previously treated with ripretinib 150 mg daily)[7A,15] • Sorafenib[16-18]
Preferred Regimen • Avapritinib[1,3] for GIST with *PDGFRA* exon 18 mutations that are insensitive to imatinib (including the PDGFRA D842V mutation)	• Dasatinib			**Useful in Certain Circumstances** • Ripretinib 150 mg daily • Ripretinib dose escalation to 150 mg BID (if previously treated with ripretinib 150 mg daily)[7A,15]
Useful in Certain Circumstances • *NTRK* gene-fusion positive GISTs only ‣ Larotrectinib[4] ‣ Entrectinib[5]				

İmatinib

- 400mg/gün
- Exon 9 mutasyon olanlarda 800mg/gün
- Yan etkiler;
  - Anemi (%70-80)
  - Lökopeni (%35-45)
  - Periorbital ödem (%60-75)
  - Diyare (%45-55)
  - Yorgunluk (%50)

NCCN Guidelines Version 1.2022 Gastrointestinal Stromal Tumors (GISTs)

PREDICTORS OF GIST BIOLOGIC BEHAVIOR

Table 1: Gastric GISTs: Proposed Guidelines for Assessing the Malignant Potential[1]

- This prognostic assessment applies best to *KIT*- or *PDGFRA*-positive GISTs, whereas succinate dehydrogenase (SDH)-deficient GISTs are more unpredictable.
- Risk stratification is determined without any prior exposure to tyrosine kinase inhibitor (TKI) therapy.

Tumor Size	Mitotic Rate[2]	Predicted Biologic Behavior	Risk Per CAP[2]
≤2 cm	≤5 mitoses/50 HPFs	Metastasis rate: 0%	None
	>5 mitoses/50 HPFs	Metastasis rate: 0%[a]	None
>2 cm to ≤5 cm	≤5 mitoses/50 HPFs	Metastasis rate: 1.9%	Very low (1.9%)
	>5 mitoses/50 HPFs	Metastasis rate: 16%	Moderate (16%)
>5 cm to ≤10 cm	≤5 mitoses/50 HPFs	Metastasis rate: 3.6%	Low (3.6%)
	>5 mitoses/50 HPFs	Metastasis rate: 55%	High (55%)
>10 cm	≤5 mitoses/50 HPFs	Metastasis rate: 12%	Moderate (16%)
	>5 mitoses/50 HPFs	Metastasis rate: 86%	High (86%)

GISTs: Gastrointestinal stromal tumors; HPFs: High-power fields; [a]Predicted rate based on tumor category with very small numbers

NCCN Guidelines Version 1.2022 Gastrointestinal Stromal Tumors (GISTs)

PREDICTORS OF GIST BIOLOGIC BEHAVIOR

Table 2: Non-Gastric GISTs (includes small bowel and colorectal GISTs): Proposed Guidelines for Assessing the Malignant Potential[1]

- This prognostic assessment applies best to *KIT*- or *PDGFRA*-positive GISTs whereas SDH-deficient GISTs are more unpredictable. Fo anatomic sites not listed in this table, such as esophagus, mesentery, and peritoneum, or in the case of "insufficient data," it is best to use risk criteria for jejunum/ileum.
- Risk stratification is determined without prior exposure to TKI therapy.

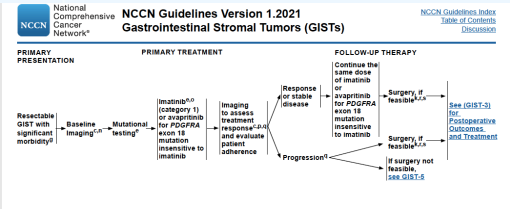
Tumor Size	Mitotic Rate[2]	Predicted Biologic Behavior	Risk Per CAP[2]
≤2 cm	≤5 mitoses/50 HPFs	Metastasis rate: 0%	None
	>5 mitoses/50 HPFs	Metastasis rate: 50%–54%	Insufficient data - High (54%)
>2 cm to ≤5 cm	≤5 mitoses/50 HPFs	Metastasis rate: 1.9%–8.8%	Low (4.3%–8.8%)
	>5 mitoses/50 HPFs	Metastasis rate: 50%–73%	High (50%–73%)
>5 cm to ≤10 cm	≤5 mitoses/50 HPFs	Metastasis rate: 24%	Insufficient data - Moderate (24%)
	>5 mitoses/50 HPFs	Metastasis rate: 85%	Insufficient data - High (85%)
>10 cm	≤5 mitoses/50 HPFs	Metastasis rate: 34%–42%	High (34%–42%)
	>5 mitoses/50 HPFs	Metastasis rate: 71%–90%	High (71%–90%)

GISTs: Gastrointestinal stromal tumors; HPFs: High-power fields

Neoadjuvan Tedavi

- Neoadjuvan tedavi daha çok lokal ileri hastalarda organ koruyucu cerrahide
- Özellikle rektum,özafagus,özfagogastrik bileşke,duodenum ve multivisseral rezeksiyon gerektiren hastalıkta.
- Rezeksiyon sonrası ciddi morbidite gelişebilecek hastalarda
- Bir çok çalışmada neoadjuvan tedavi sonrası yüksek R0 rezeksiyon oranları bildirilmiştir.

Morbidite Riskli Hastalar



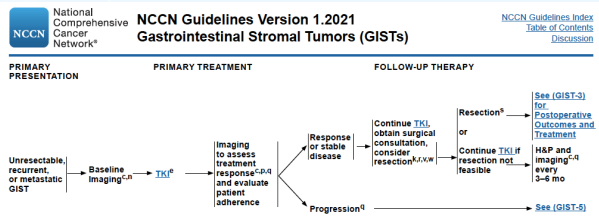
Tedaviye cevabı değerlendirme

- Hızlı cevabı değerlendirmede 2-4 hf PET
- BT veya MRI ile takip 8-12 hf
- Bir çok çalışmada neoadjuvan tedaviye 6-12 ay

Ne zaman cerrahi

- İmatinib cerrahi öncesi kesilebilir
- Sunitinib cerrahiden 5-7 gün önce kesilmelidir

Unrezektabl, Rekurren veya Metastatik Hastalık



Peritoneal Metastaz

Ann Surg Oncol (2020) 27:1793–1797
https://doi.org/10.1245/s10434-020-08319-7

Annals of SURGICAL ONCOLOGY
OFFICIAL JOURNAL OF THE SOCIETY OF SURGICAL ONCOLOGY

ORIGINAL ARTICLE – PERITONEAL SURFACE MALIGNANCY

The Chicago Consensus on Peritoneal Surface Malignancies: Management of Desmoplastic Small Round Cell Tumor, Breast, and Gastrointestinal Stromal Tumors

Chicago Consensus Working Group

Chicago, IL

Karaciğer Metastazları

- Cerrahi rezeksiyon
- TAKE
- TARE
- RF

Teşekkürler