



Standard Operating Procedure (SOP)

Behandlungskonzept



Anamnese	
Aktuelle Anamnese, Symptome	Häufig Zufallsbefund. z.T. persist. Magenschmerzen, GI-Blutungen, B-Symptomatik
Internistische Anamnese	Systemanamnese (insbes. folgender Organsysteme: Herz, Lunge, Leber, Niere, Schilddrüse)
Familienanamnese	Selten autosomal dominante Vererbung
Medikamente	Insbes. CYP-Substrate/Inhibitoren/Induktoren, Warfarin/Procoumone, Paracetamol
Vorerkrankungen/Operationen/ Malignome in der Vorgeschichte	

Diagnostik	
Allgemeine körperliche Untersuchung	KIT-Keimbahnmutationen häufig mit dermatol. Auffälligkeiten assoziiert: lokalisierte Pigmentierungen, Lentigines, Urtikaria pigmentosa und/oder Dysphagie
Labordiagnostik	Blutbild, Gerinnungsstatus, GOT, GPT, Gamma-GT, AP, LDH, Glukose, Bilirubin, Kreatinin, Harnstoff, CRP, Harnsäure, Kreatinin-Clearance, Elektrolyte, Gesamteiweiß, Albumin, TSH basal
Apparative Untersuchungen	CT-Abdomen (MRT bei Rektum-GIST), ggf. PET-CT Endoskopie zur Histologiegewinnung (obsolet bei hochgradigem GIST-Verdacht und Resezierbarkeit)
Weiterführende Labordiagnostik	Vor TKI-Therapie • Hepatitis-Suchserologie
Vor Therapie	Mutationsanalyse: • Erstdiagnose: KIT Exon 9, Exon 11, PDGFRA Exon-18 • Bei fehlendem Nachweis, erweiterte Diagnostik: SDH, BRAF etc. • Progress unter Imatinib: ggf. KIT Exon 13, Exon 17

Gastrointestinaler Stromatumor (GIST)

Prognosekriterien & Klassifikation

Prognosekriterien:	
	• Lokalisation • Max. Tumordurchmesser • Mitotische Aktivität in 50 HPF („high powered field“) • Zusätzlicher Risikofaktor wie z.B. Tumorroptur
Stadieneinteilung:	
AFIP-Klassifikation nach Miettinen	• Relevant bei R0-Resektion ohne intraoperative Tumorroptur
Klassifikation nach Joensuu	• Relevant bei Tumorroptur oder extraintestinalem Befall

Gastrointestinaler Stromatumor (GIST)

Prognosekriterien & Rezidivrisiko

Prognosekriterien:

- Lokalisation
- Max. Tumordurchmesser
- Mitotische Aktivität in 50 HPF („high power field“)
- Tumorrupitur

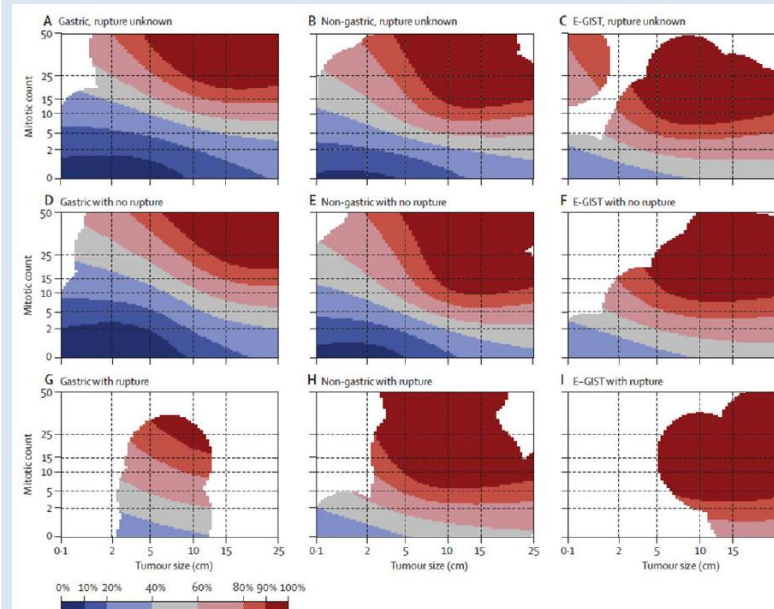
Rezidivabschätzung:

AFIP-Klassifikation nach Miettinen

Tumor parameters			% of patients with progressive disease during long-term FU and characterization of risk for metastasis			
Group	Size in cm	Mitotic rate	Gastric	Jejunal & ileal	Duodenal	Rectal
1	≤ 2	≤ 5 per 50 HPFs	0 none	0 none	0 none	0 none
2	> 2 ≤ 5	≤ 5 per 50 HPFs	1,9 very low	4,3 low	8,3 low	8,5 low
3a	> 5 ≤ 10	≤ 5 per 50 HPFs	3,6 low	24 moderate		
3b	> 10	≤ 5 per 50 HPFs	12 moderate	52 high †	34 high †	57 high †
4	≤ 2	> 5 per 50 HPFs	0 †	50 †		
5	> 2 ≤ 5	> 5 per 50 HPFs	16 moderate	73 high	50 high	52 high
6a	> 5 ≤ 10	> 5 per 50 HPFs	55 high	85 high		
6b	> 10	> 5 per 50 HPFs	86 high	90 high	86 high	71 high †

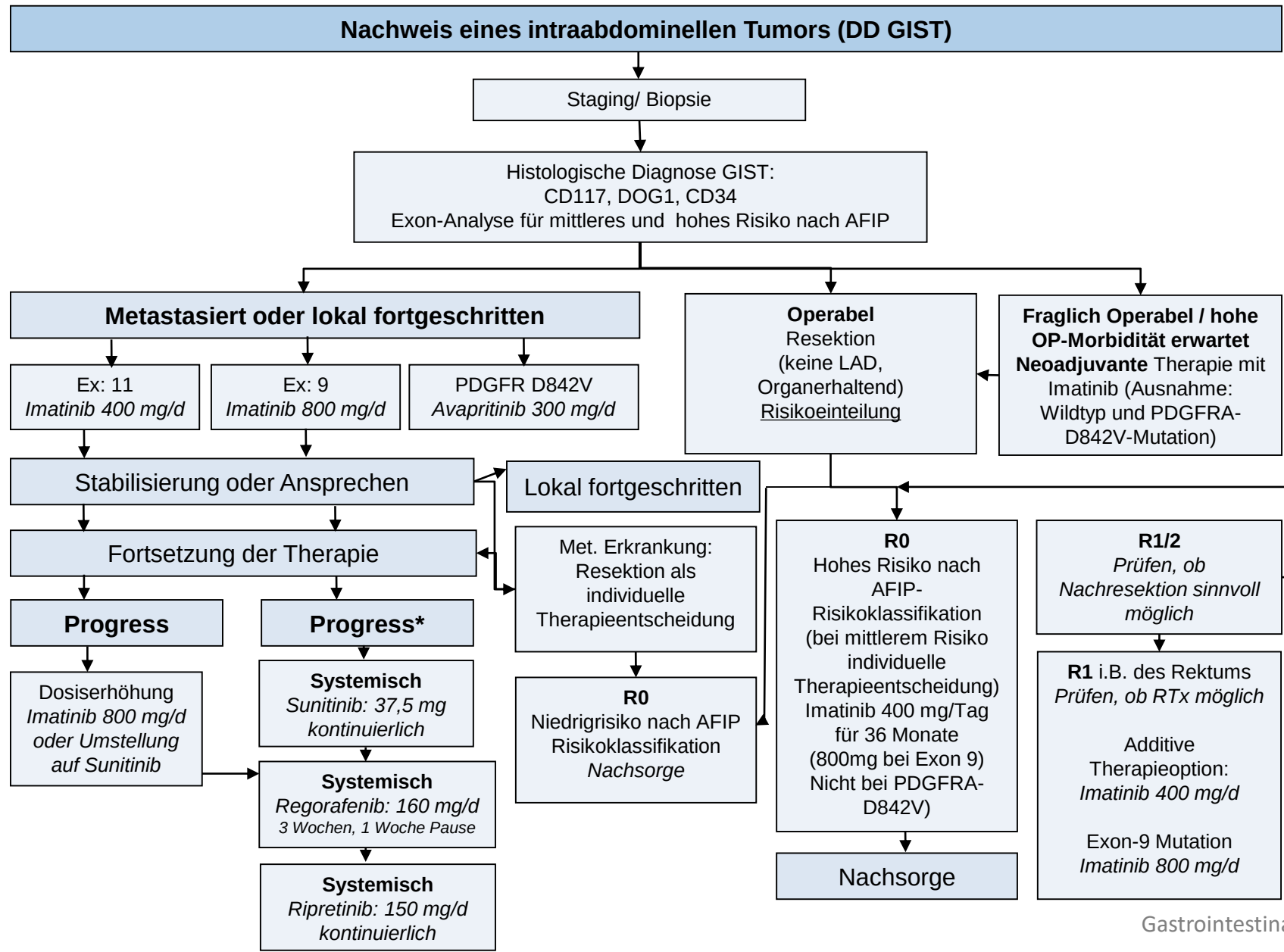
Relevant bei
R0-Resektion
ohne
intraoperative
Tumorrupitur

Klassifikation nach Joensuu



Relevant bei
Tumorrupitur oder
extraintestinalem
Befall

Watch & Wait	• Ggf. bei histol. gesichertem GIST des Magens >2 cm
Resektion	• $\geq 2\text{cm}$ bei GIST des Magens • Extragastral (Ausnahme: mutilierende Operationen)
Gabe von Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI)	• Lokal fortgeschrittene, nicht resektable oder metastasierte Erkrankung • Adjuvante Therapie bei intermediärem/hohem Rezidivrisiko • KEIN Nachweis einer PDGFRA-Mutation D842V • Ggf. neoadjuvante Therapie zum „Downstaging“ vor Operation



Resektionsverfahren	
Prinzip	• Radikale = R0 Resektion ohne Tumorrupatur • Keine festen Sicherheitsabstände • Keine systematische Lymphadenektomie (N+: < 1%); Ausnahmen (N+: 20 – 59%): • Pädiatrische Patienten • Erwachsene < 40 J mit pädiatrischen Mustern eines GIST • Patienten mit Syndromen
Kardia	• OP nach Merendino
Magen	• Laparoskopische Wedge-Resektion bis ca. 7 cm, offene atypische Magenresektion • Endoskopisch-laparoskopische Rendez-vous-Verfahren je nach lokaler Expertise • Magen hinterwand: Laparoscopic intragastral surgery • Distale Magenresektion (z.B. Billroth I/II), Gastrektomie
Dünndarm	• Dünndarmteilresektion
Rektum	• Rektumresektion
Organüberschreitend	• Multiviszerale Resektion

Neoadjuvante Therapie	
Indikation	• Unmöglichkeit einer R0-Resektion • Unmöglichkeit eines Organerhalts
Durchführung	• Imatinib 400 mg/d (Exon 9: Imatinib 800 mg/d)
Dauer	• Bis zur best response (ca. 6-9 Monate)

Imatinib	
Dosierung	• 400 mg tgl. • 800 mg tgl. • bei Nachweis einer Exon-9 Mutation des c-KIT-Gens • ggf. bei nicht-fulminantem Progress unter Imatinib 400 mg tgl.
Nebenwirkungen	• Ödeme (v.a. periorbital), Diarrhoe, Übelkeit, Fatigue, Muskelkrämpfe, makulopapilläre Hautausschläge, Hämatotoxizität
Laborchemische Kontrollen (inkl. Leberwert-/Nierenwert-/TSH-Kontrollen):	• Im 1. Monat: 1x/Woche; • Monat 2-3: alle 14d; • Monat 4-5: 1x/Monat; • Anschließend alle 6-8 Wochen
Therapiedauer	• Adjuvant: mind. 3 Jahre • im metast. Stadium lebenslang • Neoadjuvant: 6-12 Monate; individuell nach Resektabilität (maximale response im Median nach 3,5 Monaten)
Wechselwirkungen (Imatinib ist CYP3A4-Substrat/Inhibitor):	• Cave: bei kont. oder hochdosierter Paracetamol-Einnahme (Hemmung der O-Glucuronidierung von Paracetamol), Warfarin/Procoumone

Sunitinib	
Indikation	• Therapieversagen/ Unverträglichkeit von Imatinib beim fortgeschrittenen GIST • KEINE Indikation bei Nachweis von Sekundärmutationen in den c-KIT-Genen Exon 17 und 18
Dosierung	• 50 mg für 28d, Wdh. d 43 • Alternativ • 37,5 mg tgl. kontinuierlich
Nebenwirkungen	• Ödeme (v.a. periorbital), Diarrhoe, Übelkeit, Fatigue, Hypertonie, Proteinurie, Myelosuppression, Hypothyreose, Verminderung der LVEF, selten TTP und HUS
Wechselwirkungen	• CYP450-Substrat (Cave bei Konazolen, Makroliden)

Regorafenib	
Indikation	Therapieversagen/ Unverträglichkeit von Imatinib und Sunitinib beim fortgeschrittenen GIST
Dosierung	160 mg für 21d, Wdh. d28
Nebenwirkungen	Hypertension, Hand-Fuß-Syndrom, Diarrhoe
Wechselwirkungen CYP3A4-und UGT1A9-Substrat)	- Makrolide, Konazole - Cholestyramin - Wirkverstärkung von Zytostatika wie Irinotecan und Methotrexat; Herzglykoside wie Digoxin

Ripretinib	
Indikation	Therapieversagen/ Unverträglichkeit von Imatinib, Sunitinib und Regorafenib beim fortgeschrittenen GIST
Dosierung	150 mg täglich
Nebenwirkungen	Hypertension, Hand-Fuß-Syndrom, Herzinsuffizienz, kutanes Plattenepithelkarzinom, Wundheilungsstörungen
Wechselwirkungen CYP3A4	- Ripretinib ist ein CYP3A-Substrat - Vorsicht bei Anwendung mit CYP3A- und P-gp-Inhibitoren (z.B. Itraconazol) bzw. Induktoren (z.B. Rifampicin)

Avapritinib	
Indikation	Inoperabler oder metastasierter GIST mit PDGFRA-D842V-Mutation
Dosierung	300 mg täglich
Nebenwirkungen	Blutungen, intrakranielle Blutungen, <u>kognitive Auswirkungen</u> (Gedächtnisstörungen, kognitive Störungen, Verwirrheitszustände und Enzephalopathie), Flüssigkeitsretention, QT-Intervall-Verlängerung, Erkrankungen des GI-Trakts
Wechselwirkungen CYP3A4	Vorsicht bei Anwendung mit CYP3A- und P-gp-Inhibitoren bzw. Induktoren

Verlaufskontrollen			
Parallel zur TKI-Therapie oder im metast. Stadium alle 3-4 Monate CT-Abdomen			
Nachsorge			
Jahre nach Therapie	1. bis 2. Jahr	3. bis 5. Jahr	Anschließend
<u>Ausführliche Anamnese</u> : AZ, EZ, psychosoziale Situation, TKI-Nebenwirkungen, B-Symptomatik <u>Untersuchung</u> : klinische Untersuchung, laborchemische Diagnostik (v.a. Leber-, Nierenwerte)	Alle 3 Monate	Alle 6 Monate	Alle 12 Monate
<u>Bildgebung</u> : CT-Abdomen (ggf. MRT-Abdomen, PET-CT)	Alle 3 Monate	Alle 6 Monate	Alle 12 Monate

Klinik / Fachabteilung	Bearbeiter MRI	Bearbeiter LMU
Hämatologie/Onkologie Pathologie Radiologie Nuklearmedizin Strahlentherapie Chirurgie	PD Dr. P. Jost	Prof. Dr. L. Lindner; A. Alig; Dr. B. Ismann Prof. Dr T. Kirchner Prof. Dr. h.c. M. Reiser Prof. Dr. P. Bartenstein Prof. Dr. C. Belka
Vom Bearbeiter freigegeben:	PD Dr. P. Jost Mai 2017	Prof. Dr. L. Lindner Mai 2017
Vom RHCCC freigegeben: Vom CCC ^{LMU} freigegeben:	Prof. Dr. P. Herschbach Juni 2017	Prof. Dr. V. Heinemann Juni 2017
Version:	1.0 – Juni 2017	

Klinik / Fachabteilung	Bearbeiter MRI	Bearbeiter LMU
Hämatologie/Onkologie Pathologie Radiologie Nuklearmedizin Strahlentherapie Chirurgie	NN	Prof. Dr. L. Lindner; Dr. B. Ismann PD Dr. D. Di Gioia Prof. Dr T. Knösel PD Dr. W. Kunz Prof. Dr. P. Bartenstein PD Dr. N. Schmid-Hegemann Prof. Dr. M. Angele PD Dr. M. Albertsmeier
Vom Bearbeiter freigegeben:	NN	Prof. Dr. L. Lindner Februar 2022
Vom CCC München ^{TUM} freigegeben: Vom CCC München ^{LMU} freigegeben:	Prof. Dr. H. Algül Februar 2022	Prof. Dr. V. Heinemann Februar 2022
Version:	2.0 – Februar 2022	