

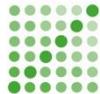
Lokale Verfahren bei Fortschreiten der GIST-Erkrankung (Progress)

Univ. Prof. Dr. Peter Hohenberger

Sektion Chirurgische Onkologie & Thoraxchirurgie

Sarkomzentrum Mannheim

Mitglied des Vorstandes der Deutschen Sarkom-Stiftung (DSS)

DKG 

KREBSGESELLSCHAFT

Zertifiziertes
Sarkomzentrum für

Weichteilsarkome

Knochensarkome

- 1** **Einleitung & Überblick**
- 2** **Was ist das besondere an GIST Metastasen ?**
- 3** **Operative Verfahren der Metastasen-Therapie**
- 4** **(Chemo-) Embolisation**
- 5** **Thermische Verfahren (RFA, Mikrowelle, IRE)**
- 6** **Radioaktive Verfahren (SIRT, Radionuklide)**

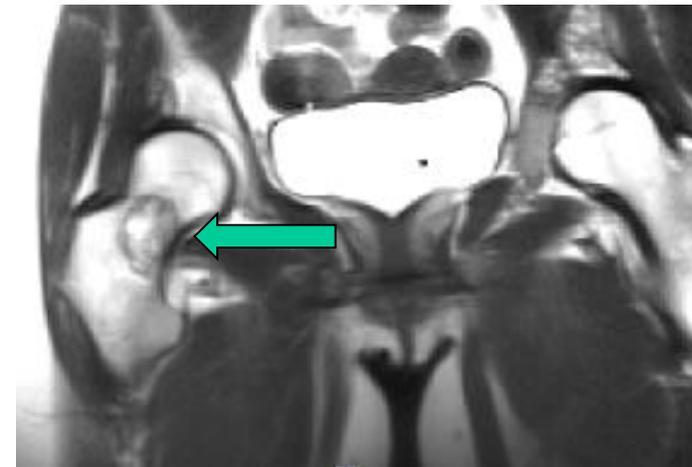
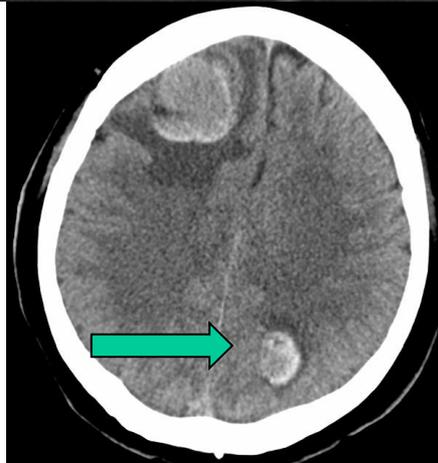
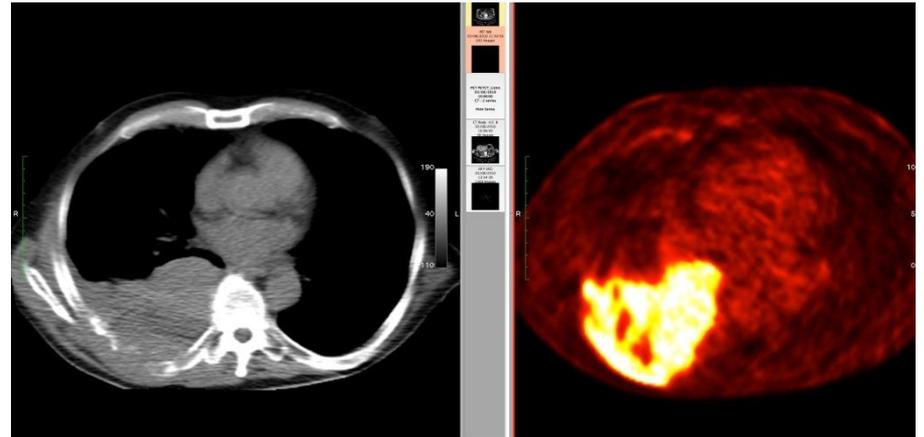
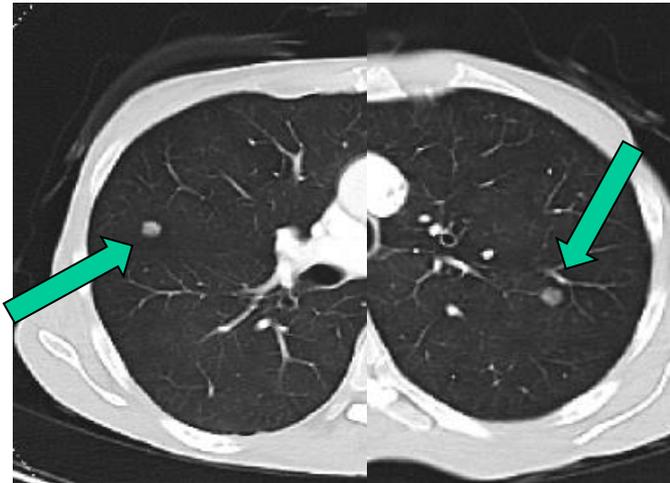
1

Wie werden GIST Metastasen entdeckt ?

- Entdeckung der Metastasen durch Bildgebung (MRT oder CT), gelegentlich durch Ultraschall (Leber)
- Selten durch klinische Symptome
- Nur selten in Gebieten, die der körperlichen Untersuchung zugänglich sind
- Ausbreitung meist in die Leber oder die Bauchhöhle
- Im weiteren Verlauf auch in die Knochen, Weichgewebe,
- Sehr selten: Lunge, Gehirn
- Laborwerte oder Tumormarker sind nicht sinnvoll oder hilfreich!

2

Besondere Lokalisationen von GIST Metastasen

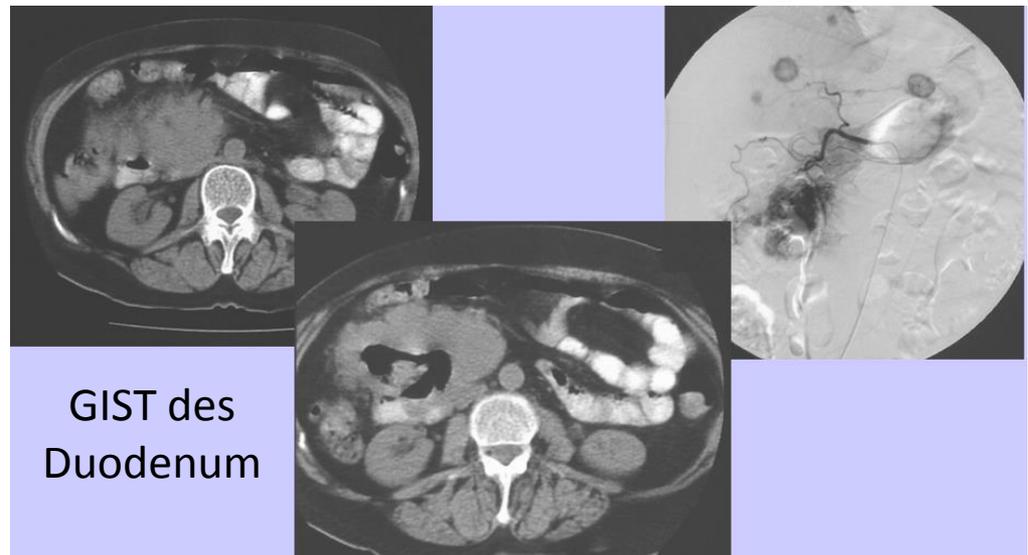


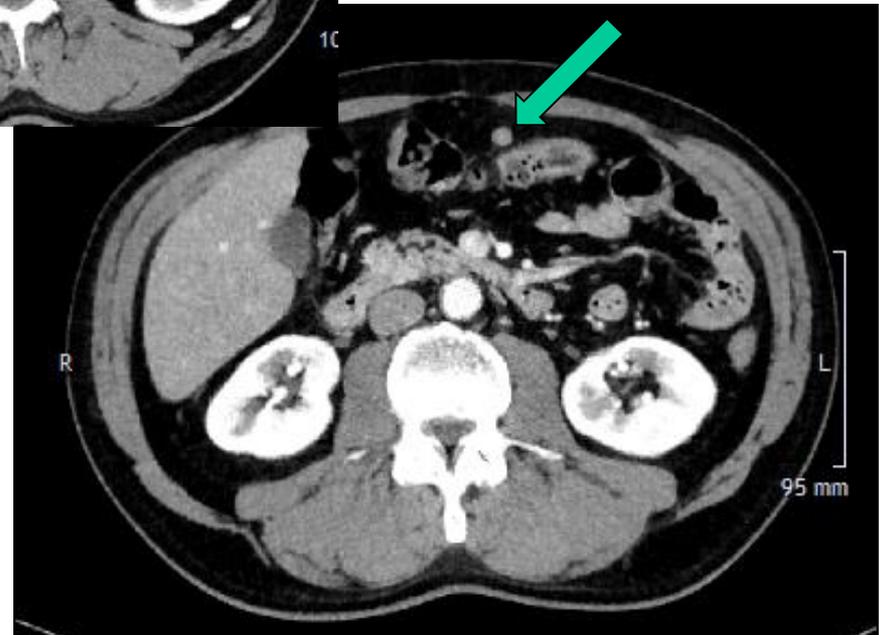
2

Was ist das besondere an GIST Metastasen ?

- Bevorzugter Ort: Leber und Bauchhöhle
- Hohe Blutgefäßanreicherung (hypervaskulär)
- Lebermetastasen sind *nie* solitär
- Metastasen der Bauchhöhle sind *nie* solitär

Angiografie

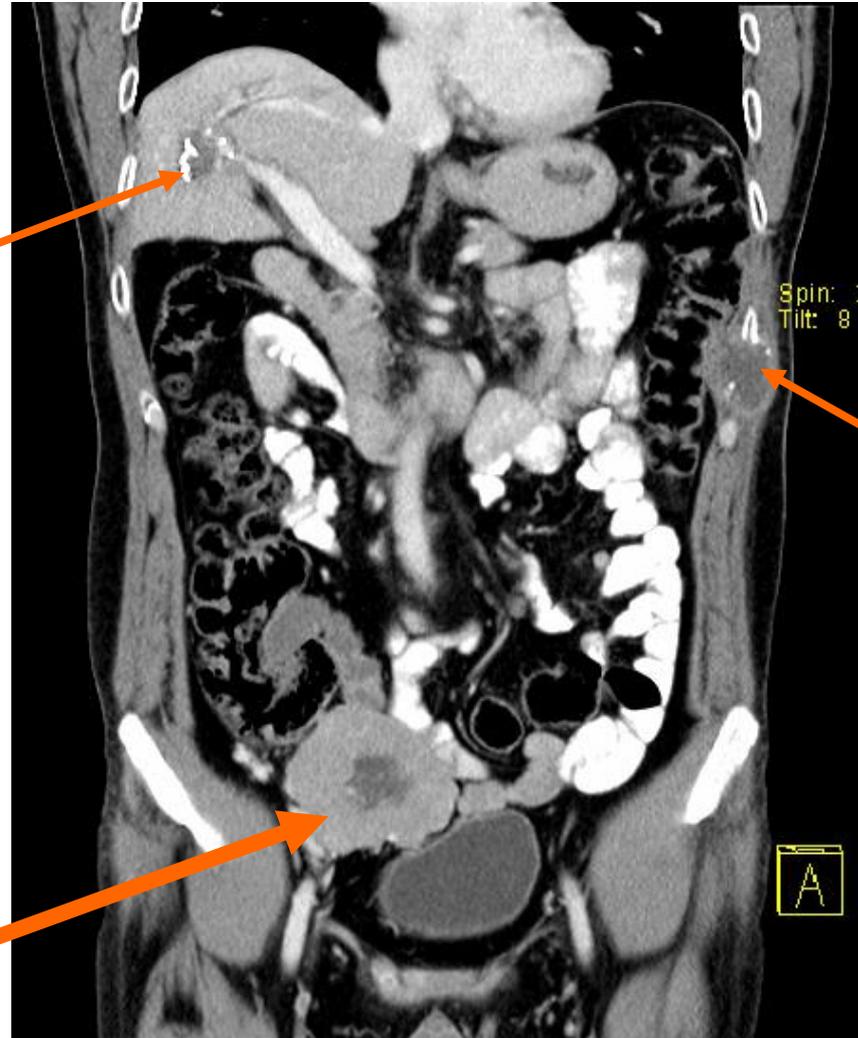




Multiple peritoneale
Metastasen bei
einem Patienten

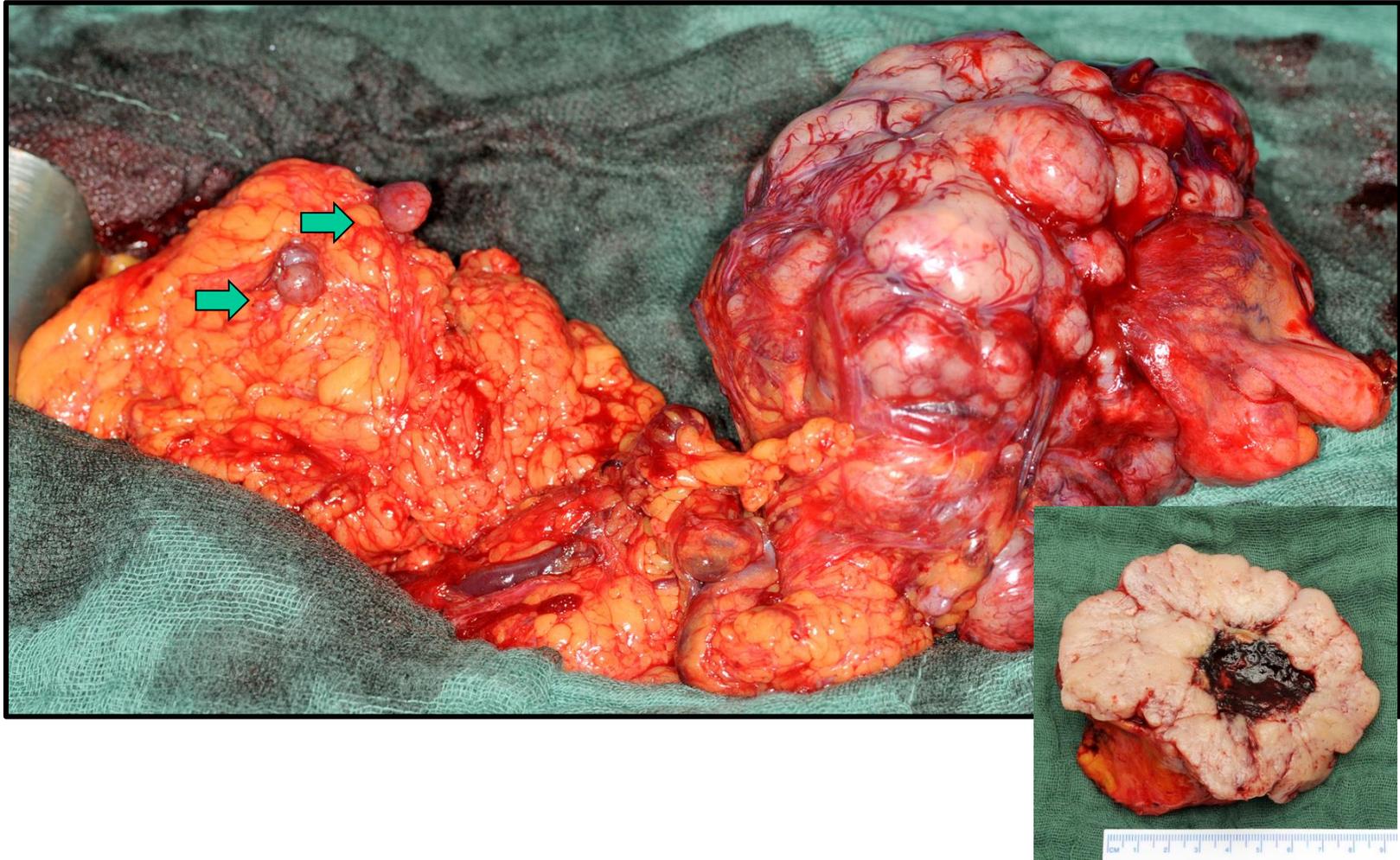
GIST multifokale Metastasen über 7 Jahre

- 1) Leberresektion
- 2) Rezidiv: RFA



- 3) Bestrahlung
Knochenmetastase

- 4) Peritoneale
Metastase > OP



2

Was ist das besondere an GIST Metastasen ?

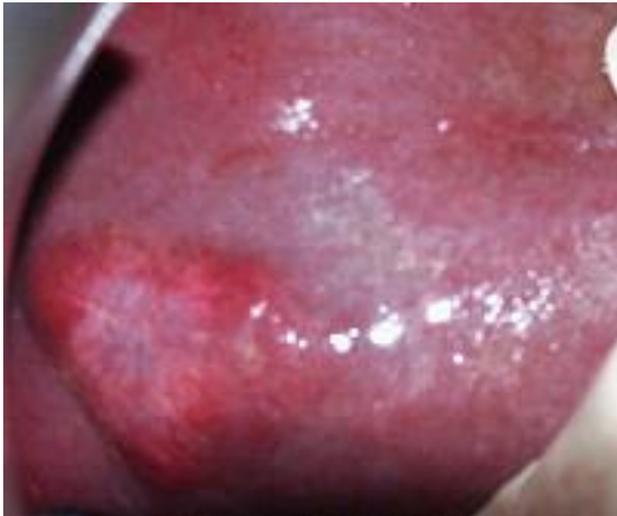
- Bevorzugter Ort: Leber und Bauchhöhle
- Hohe Blutgefäßanreicherung (hypervaskulär)
- Lebermetastasen sind *nie* solitär
- Metastasen der Bauchhöhle sind *nie* solitär

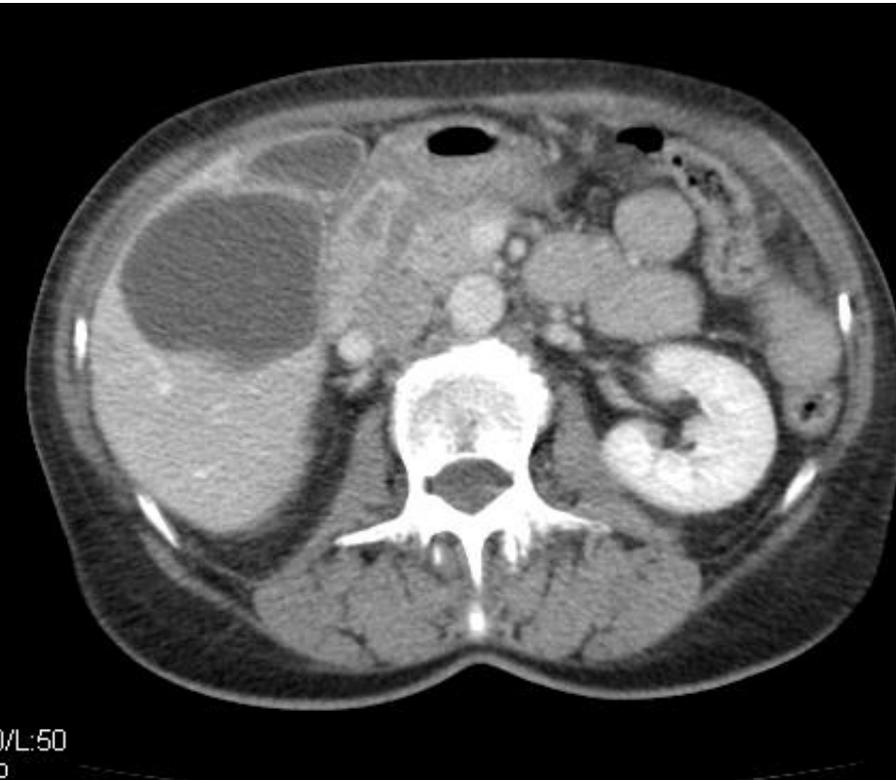
- GIST ist kein Dickdarmkrebs oder Rhabdomyosarkom
- Es gibt keine medikamentösen Zellgifte, die Tumorzellen zerstören

- Therapie = Rezeptor-Antagonisten, blockieren das Zellwachstum
- Ggf. folgt Apoptose (Absterbeprozess von Zellen)

3

Operative Verfahren der Metastasen-Therapie



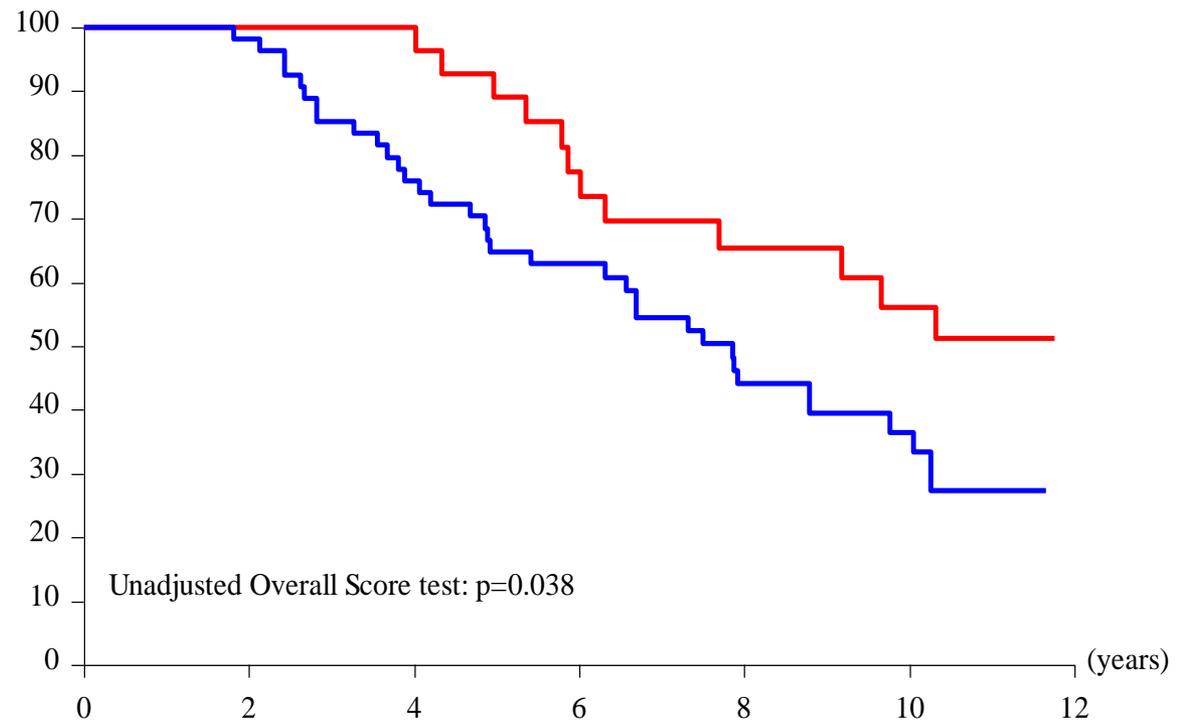


Residualtumor-Resektion einer
Lebermetastase nach erfolgreicher
Therapie mit Imatinib



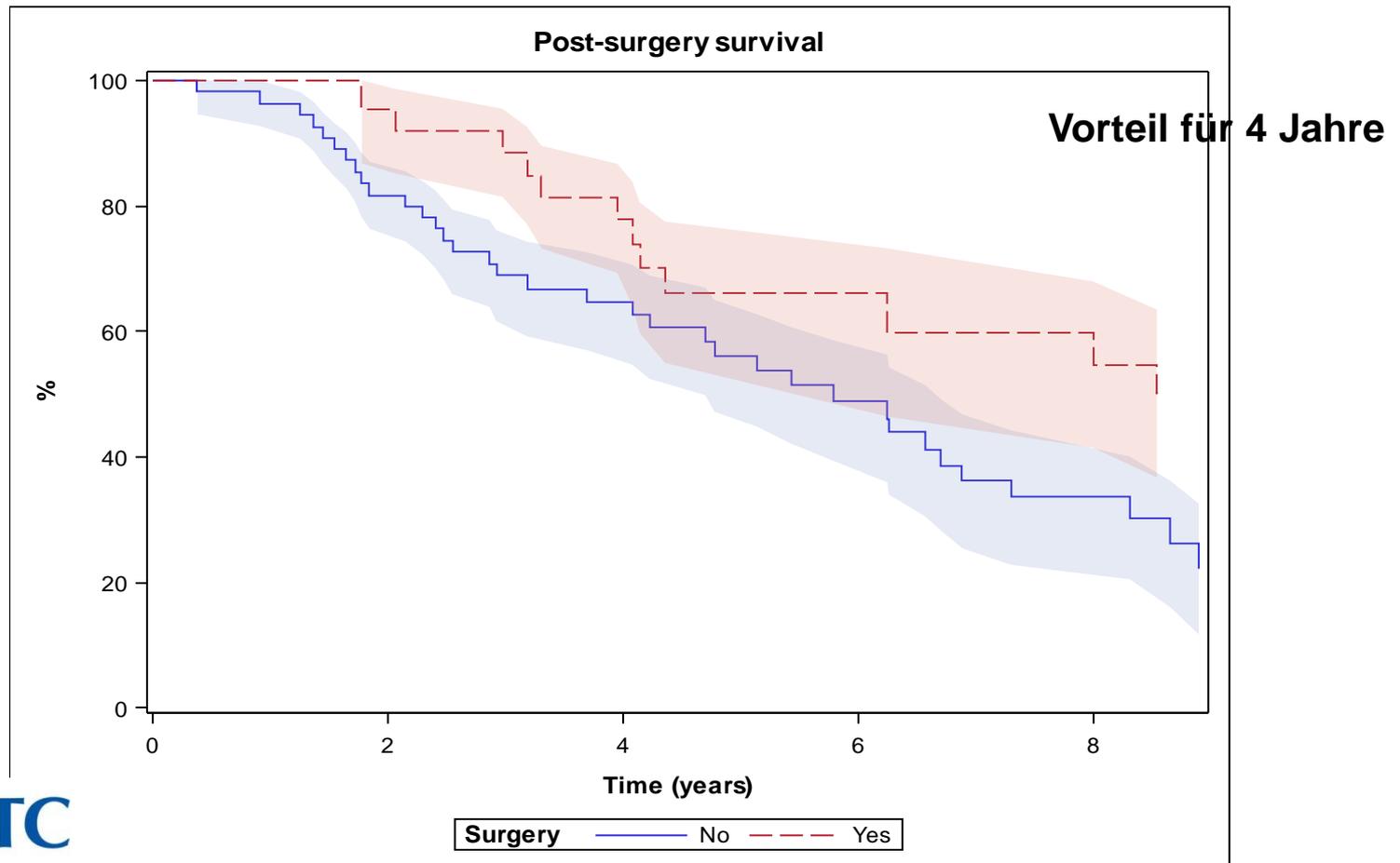
Residualtumor-Resektion bei erneuter Progression einer Lebermetastase nach initial erfolgreicher Therapie mit Imatinib

Überlebenszeit nach Resektion von Metastasen



O	N	Number of patients at risk :						Surgery
12	28	28	28	20	14	12	— Yes	
35	56	53	41	32	21	12	— No	

Überlebenszeit nach Resektion von Metastasen



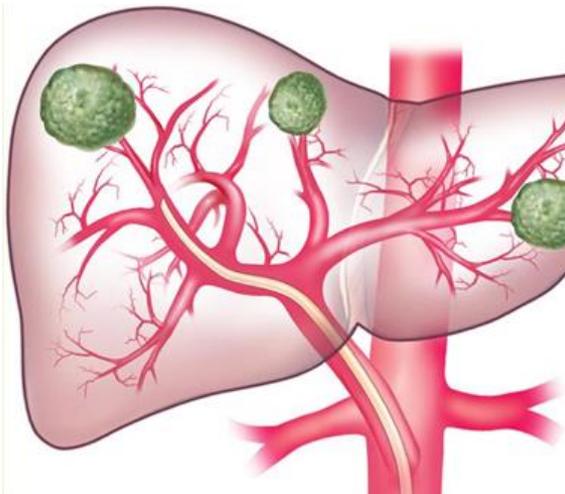
- **2-Jhr. Überlebenszeit nach OP**

mit OP	95.4% (95% CI 86.8-100)
ohne OP	81.7% (95% CI 76.3-87.0)
- **Medianes Überleben:**

mit OP	noch nicht erreicht berechnet : größer 10 Jahre
ohne OP	7.9 Jahre (95% CI 5.4-9.8)
- **p=0.038**

4 (Chemo-) Embolisation

- Verödung von Lebermetastasen mit Lipiodol + Zytostatika
- Zytostatika wirken nicht gegen GIST
- Nur selten eine Logik für den Einsatz
- Nur 31% der Patienten progressionsfrei nach 1 Jahr



Hepatic Artery Chemoembolization for 110 Gastrointestinal Stromal Tumors

Response, Survival, and Prognostic Factors

Katsuhiro Kobayashi, MD¹
 Sanjay Gupta, MD¹
 Jonathan C. Trent, MD, PhD²
 Jean-Nicolas Vauthey, MD³
 Savitri Krishnamurthy, MD⁴
 Joe Ensor, PhD⁵
 Kamran Ahrar, MD¹
 Michael J. Wallace, MD¹
 David C. Madoff, MD¹
 Ravi Murthy, MD¹
 Stephen E. McRae, MD¹
 Marshall E. Hicks, MD¹

85 patients:

PR 12 (14%), SD 63 (74%), PD 10 (12%)

PFS-liver rates:

31% at 1 year
 8% at 2 years
 5% at 3 years

median PFS time:

8.2 months

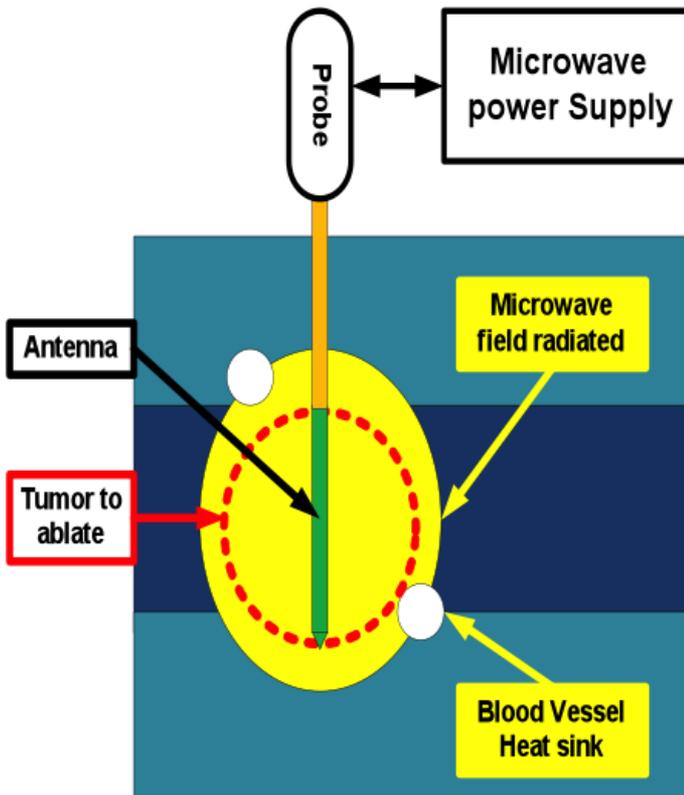
OS rates:

62% at 1 year
 32% at 2 years
 20% at 3 years

median OS time:

17.2 months

5 Thermische Verfahren (RFA, Mikrowelle, IRE)



5

Thermo-elektrische Verfahren : Mikrowelle - RFA

- technisch unterschiedliche Verfahren
- alle haben zum Ziel, Tumorgewebe zu zerstören
- es entsteht > Tumornekrose
- Dauer der Anwendung: 10-15 Minuten, je nach Tumorgröße

- Proteine der Zellen denaturieren bei Temperaturen > 56°C

- Zugelassen durch FDA und CE
- Wenige prospektive Studien

5

Thermo-elektrische Verfahren : Mikrowelle - RFA

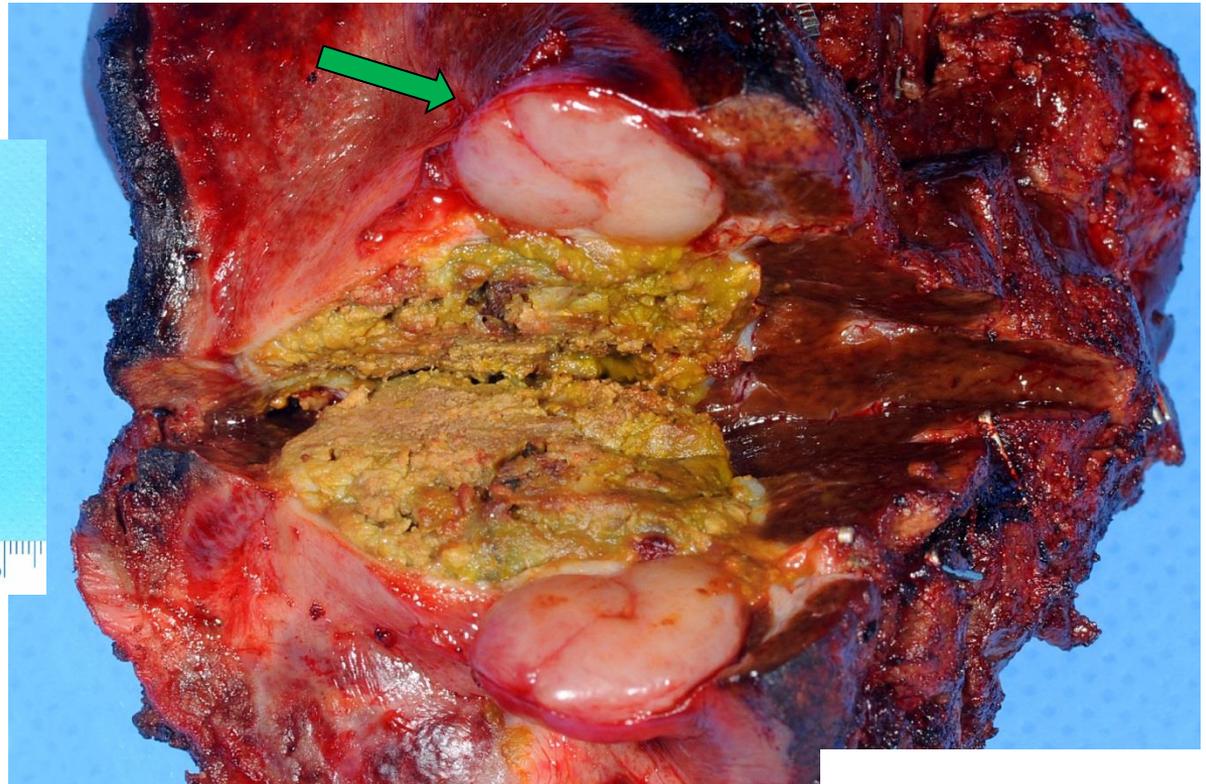
- Jung (Korea): 29 Patienten
- Technischer Erfolg 95%
- Rezidivrate : 6%
- Nachverfolgung 33 Monate
- Verfügbarkeit von 2nd, 3rd, 4th Linien Therapien

5

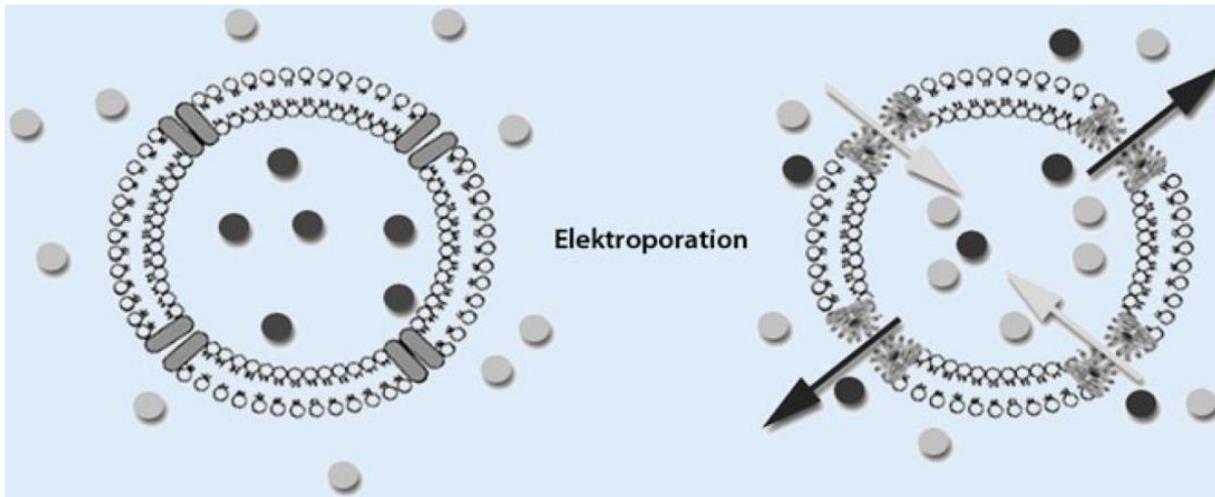
Thermo-elektrische Verfahren : Mikrowelle - RFA

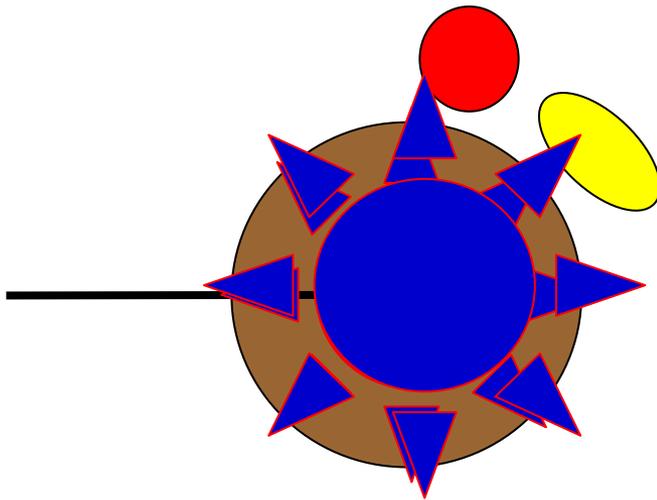
- **Hakime, (Frankreich): 17 Patienten, 2004-2012**
- **Durchmesser der Metastasen : 2.5 cm**
- **Technischer Erfolg bei 27 Metastasen : 100%**
- **Progressionsfrei nach 2 Jahren : 29%**
- **Nachverfolgung: 49 Monate**

5 Rezidiv nach Mikrowelle - RFA

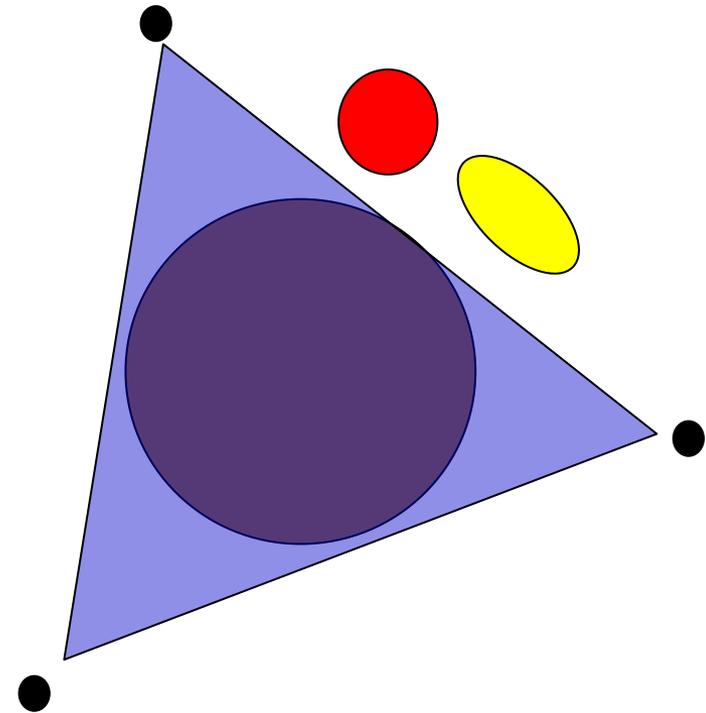


5 Thermo-elektrisches Verfahren : IRE





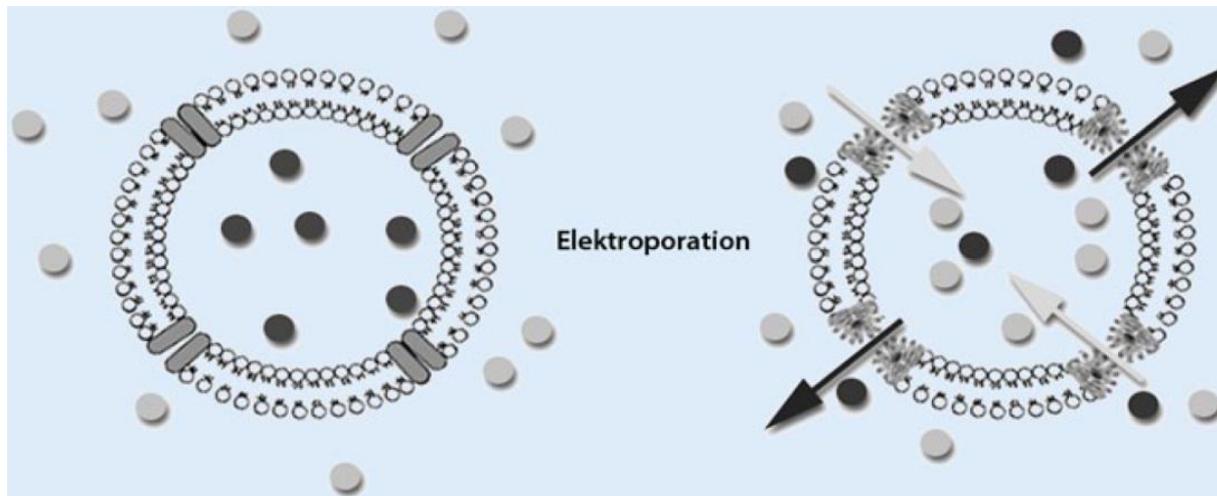
Hitze von innen nach aussen



Elektrisches Feld um den Tumor herum

5 Thermo-elektrisches Verfahren : IRE

- Elektroporation ist eine Methode, Zellmembranen vorübergehend permeabel zu machen.
- So können Makromoleküle, wie DNA oder Proteine, in Zellen oder Gewebe eingeschleust oder ausgeschleust werden.
- Die Elektroporation wird in der Molekularbiologie häufig zum Transfer von Nukleinsäuren in Zellen verwendet



5

Thermo-elektrisches Verfahren : IRE

- = Irreversible Elektroporation
- = Minimal - invasives Verfahren
- Gewebeablation durch Strom
- Selektive Zerstörung von Tumoren
- Innerhalb eines elektrischen Feldes
- Hohe elektrische Feldstärke
- Begrenztes Feld um den Tumor herum

- Schont z.B. Blutgefäße und Nerven

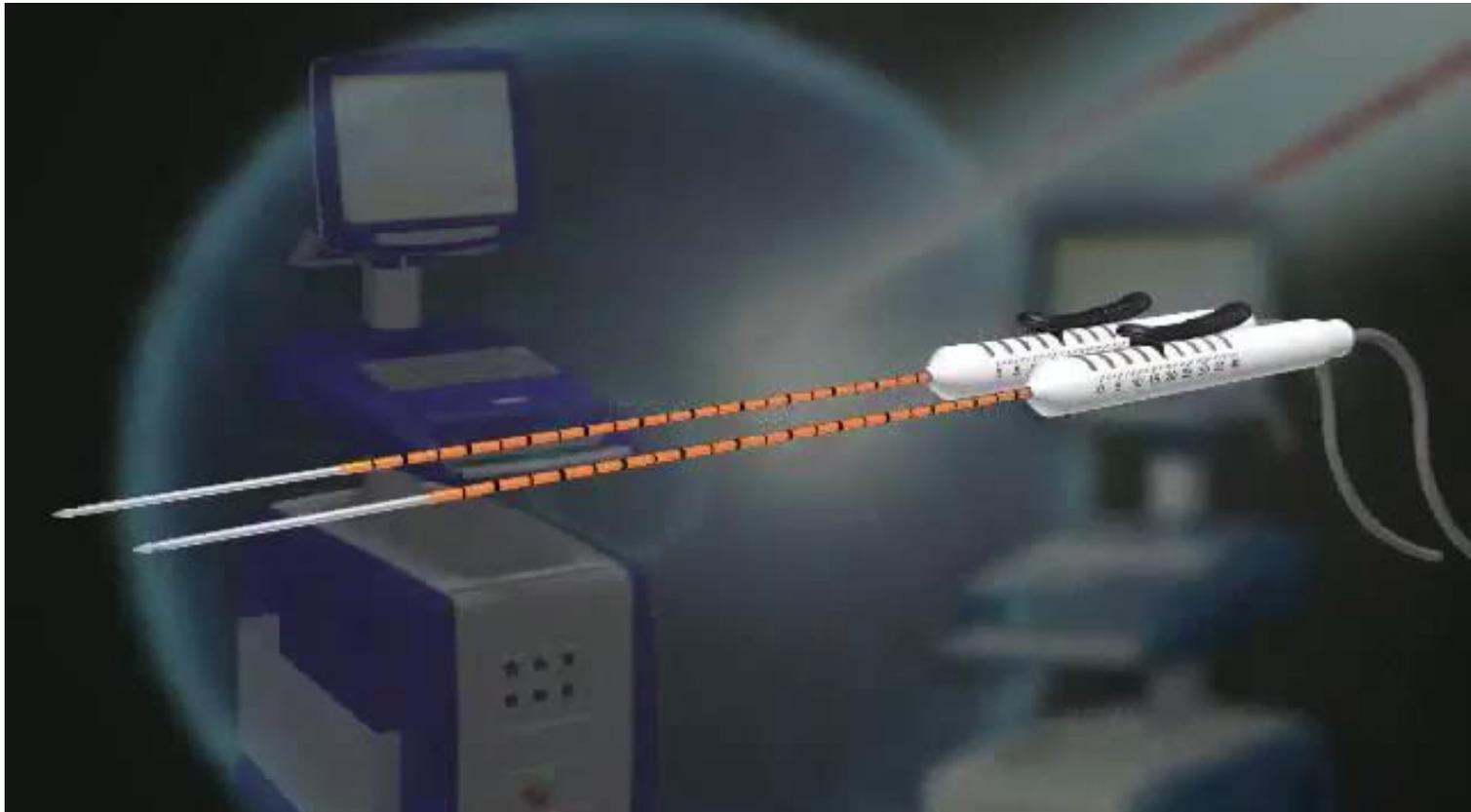
- Zugelassen durch FDA und CE
- Wenige prospektive Studien

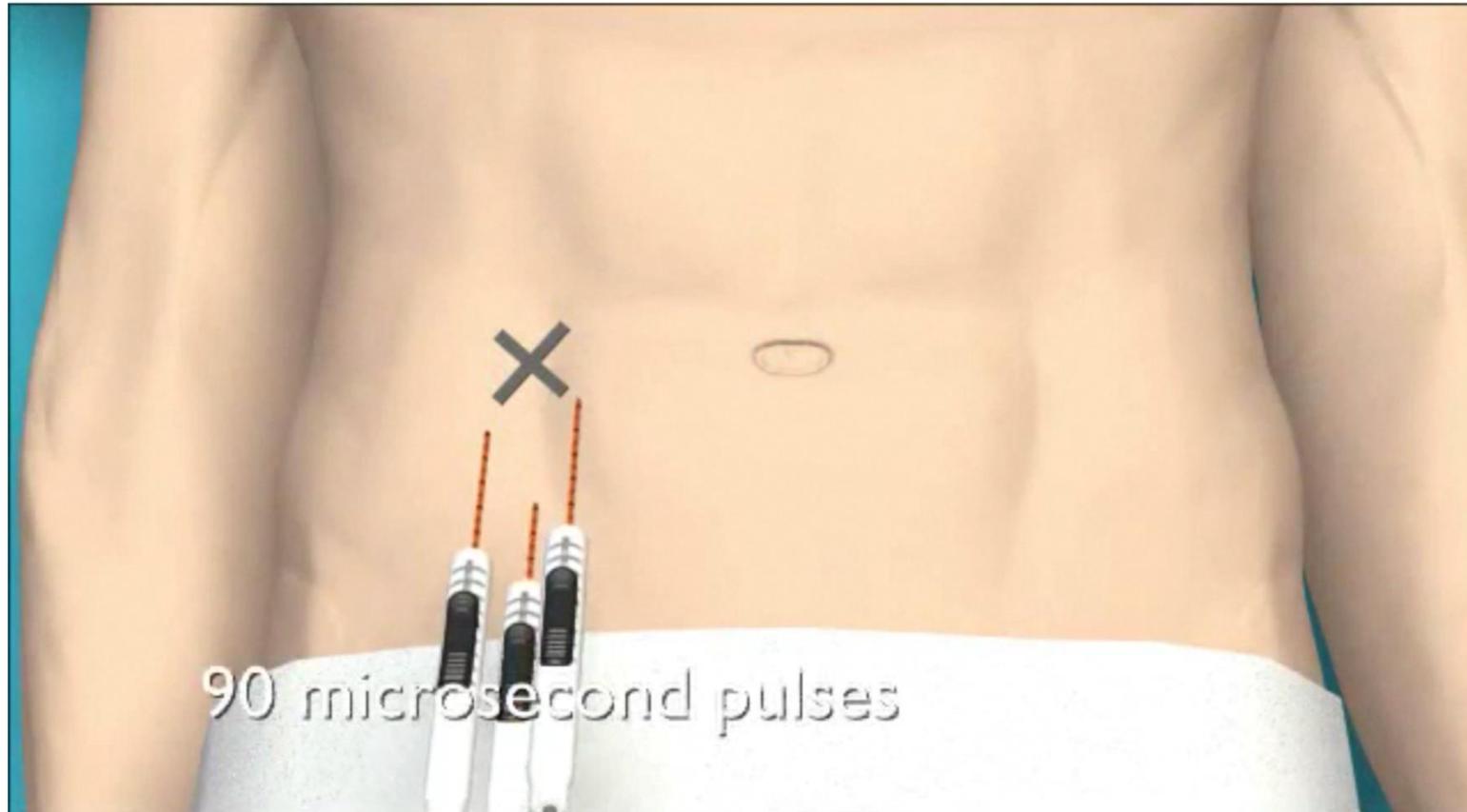
5

Thermo-elektrisches Verfahren : IRE

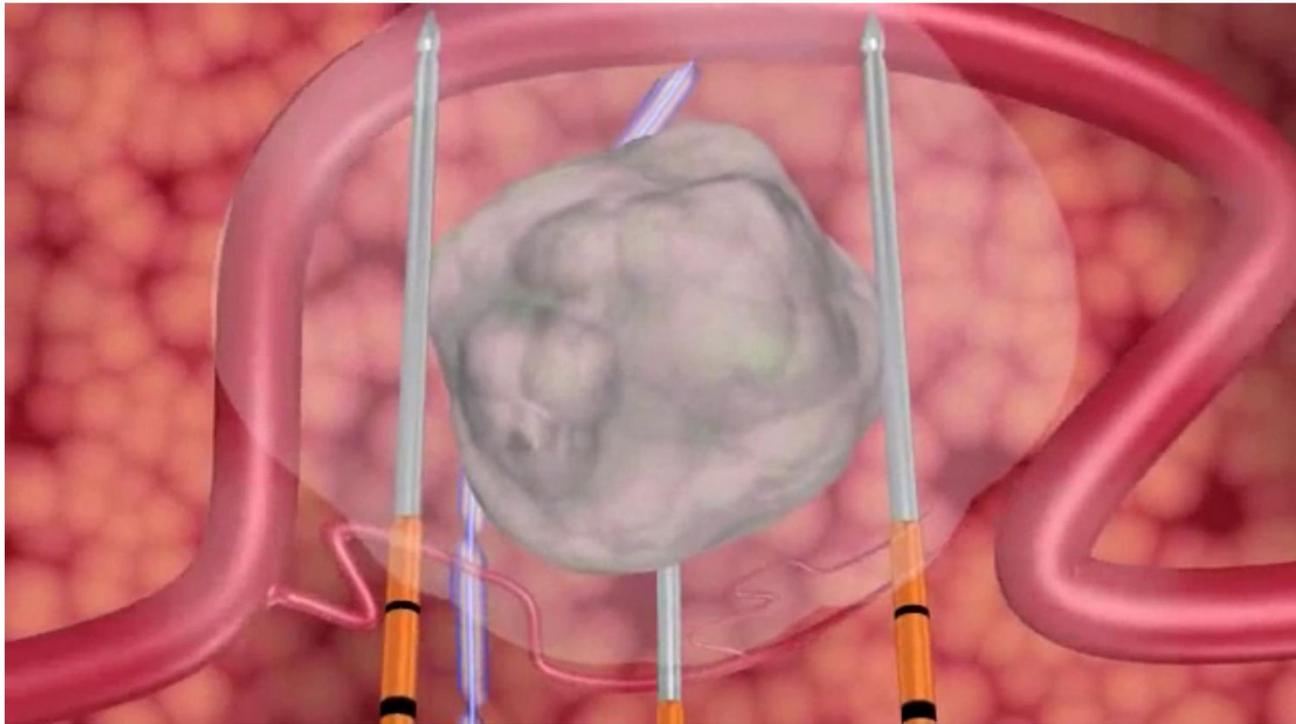
- Kurz gepulste elektrische Felder
- Zerstörung der Zellmembran
- Induktion der Apoptose (Absterbeprozess von Zellen)
- Vorteil: keine Zerstörung von Blutgefäßen
 Keine Zerstörung des Bindegewebes
- Weniger Komplikationen
- Nachteil: Vollnarkose erforderlich
 Zeitaufwendig

5 Thermo-elektrisches Verfahren : IRE

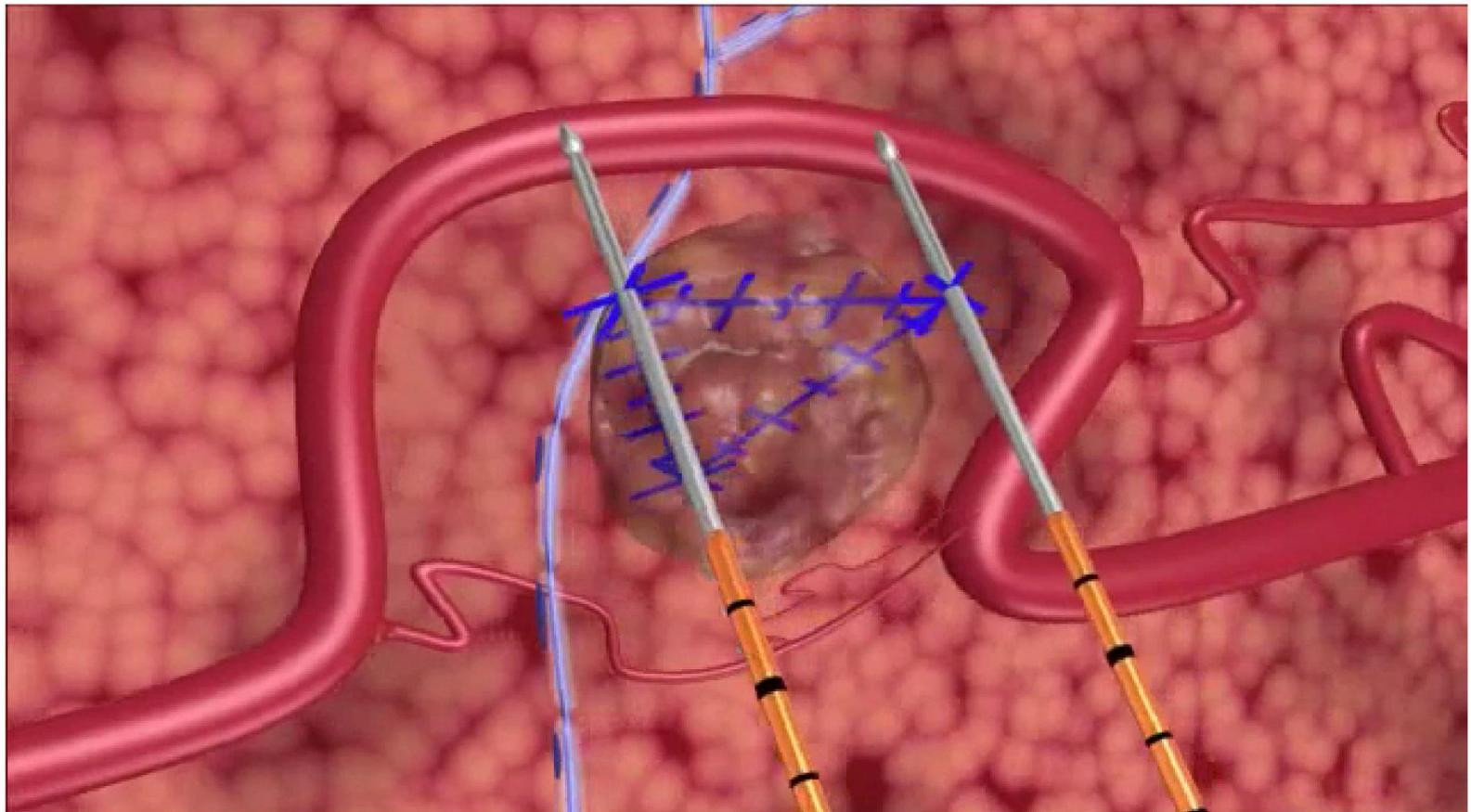


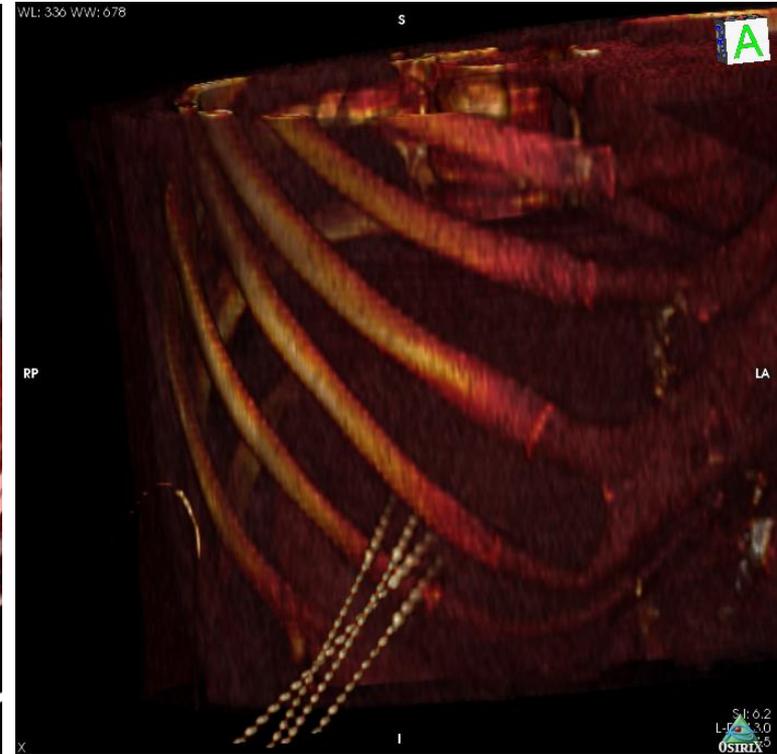
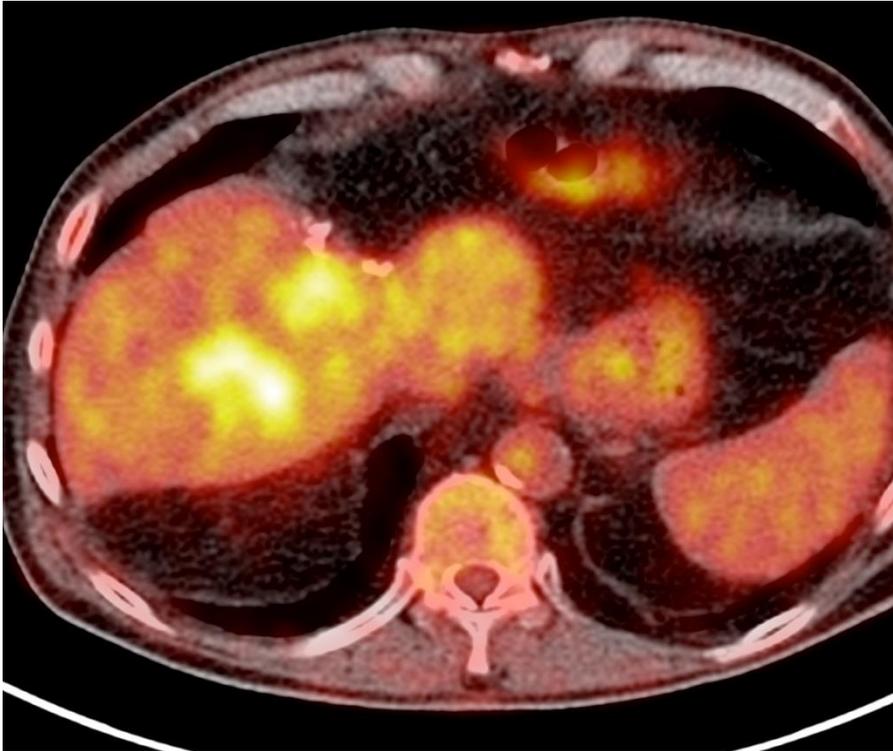


5 Thermo-elektrisches Verfahren : IRE

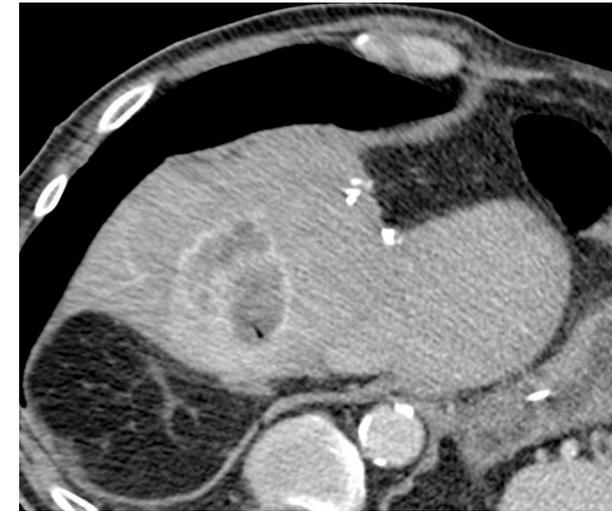
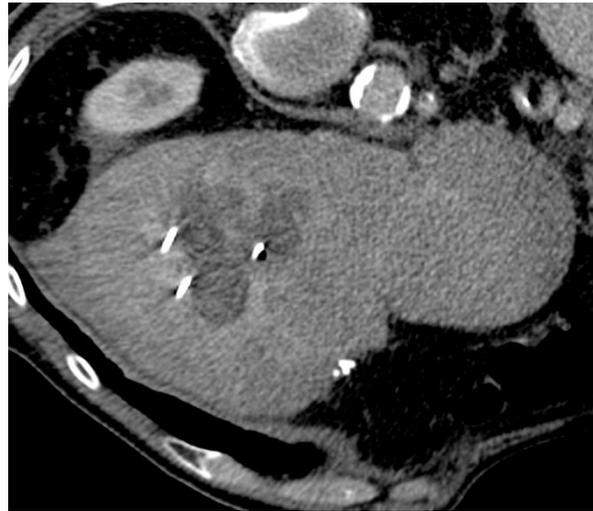
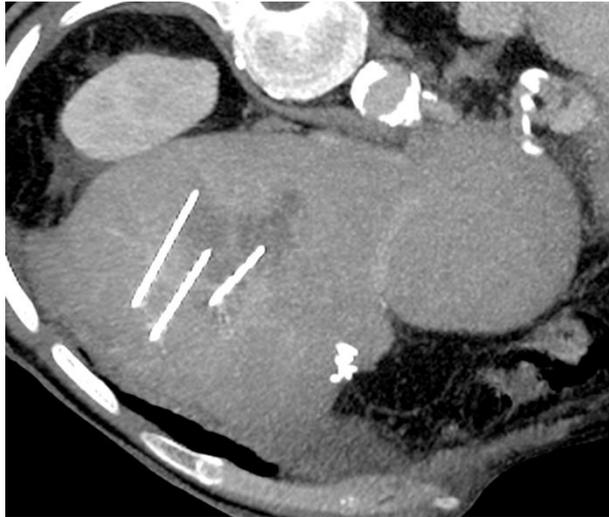


5 Thermo-elektrisches Verfahren : IRE



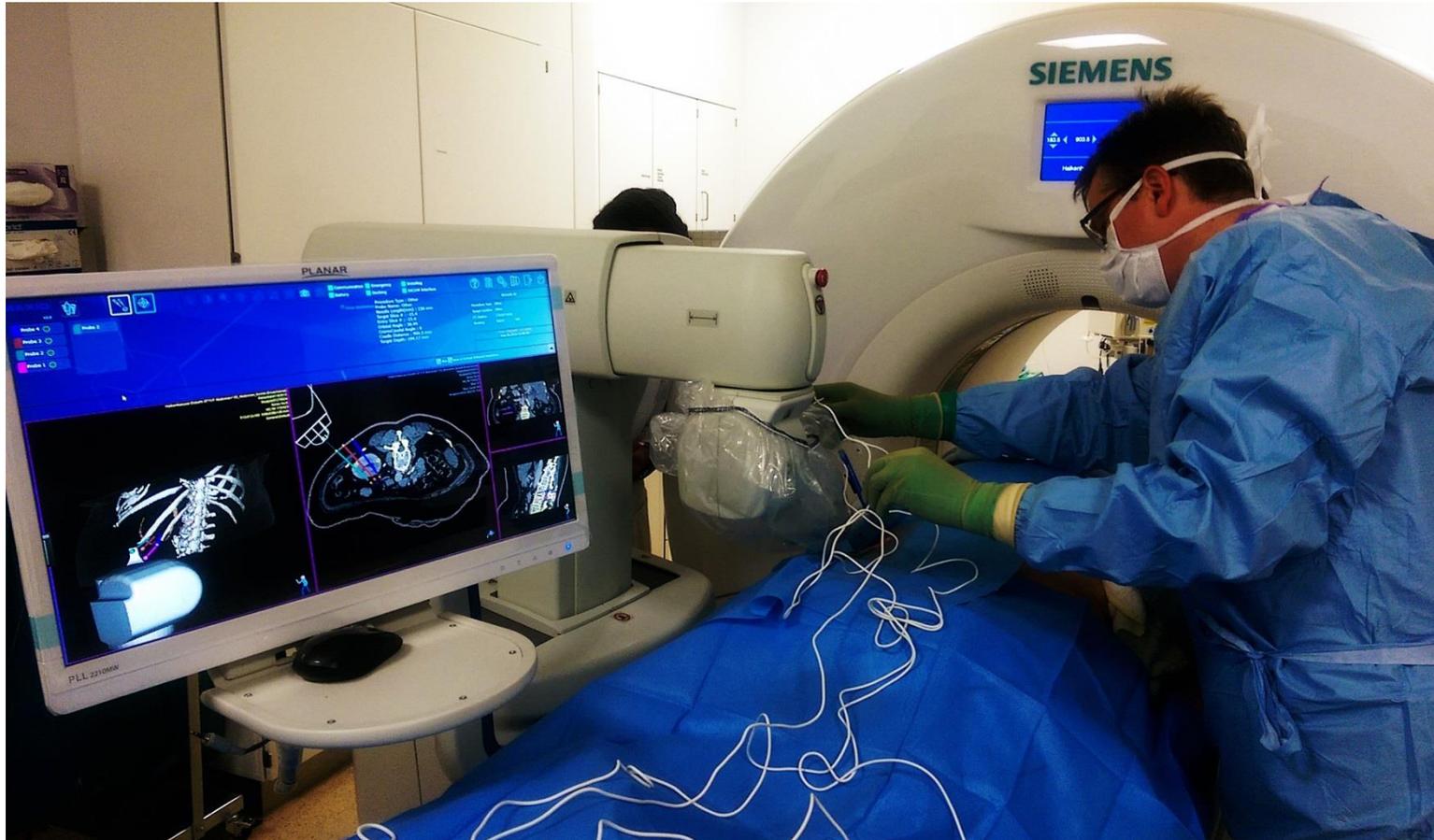


Kontroll CT 3D Volume IRE plan



Kontroll-CT während der IRE procedure (1. and 2.) und später (2 Monate)

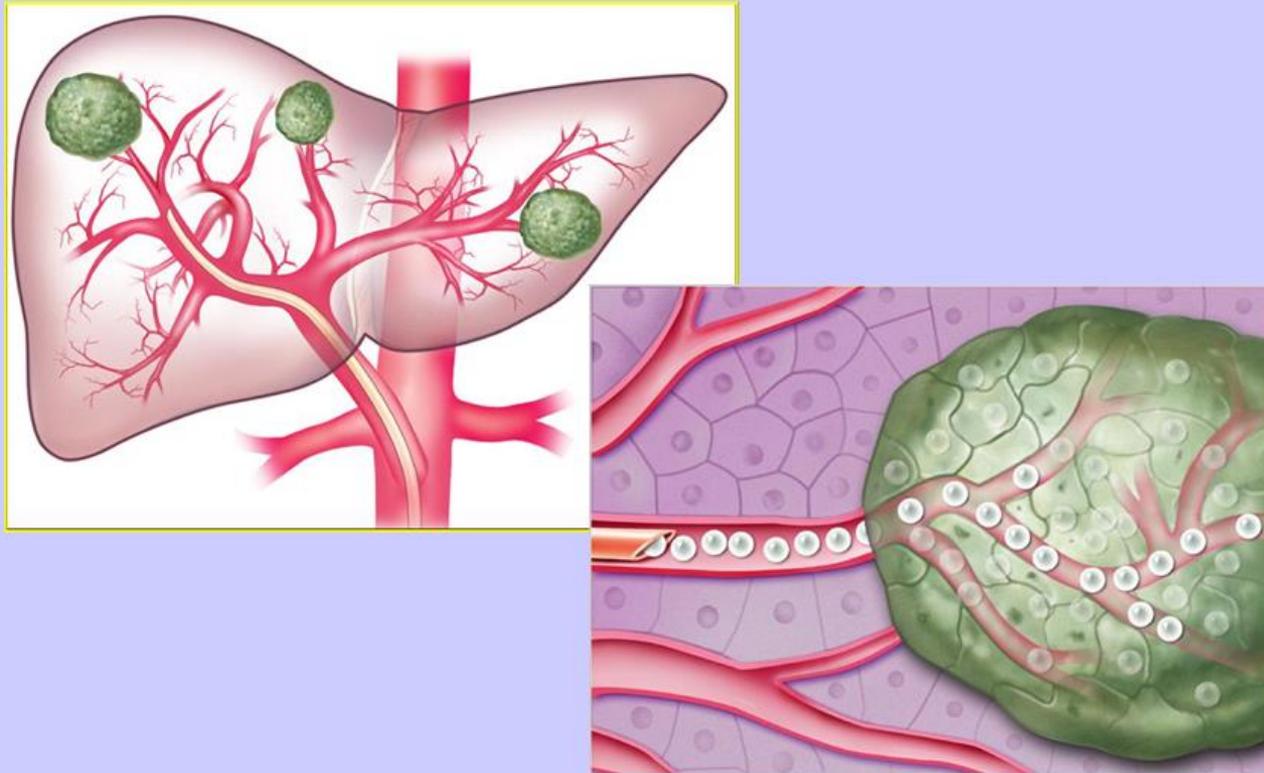




Prof. Stefan Diehl, Radiologische Univ.-Klinik, Mannheim

6

Radioaktive Verfahren (SIRT, Radionuklide)



6

Radioaktive Verfahren (SIRT, Radionuklide)

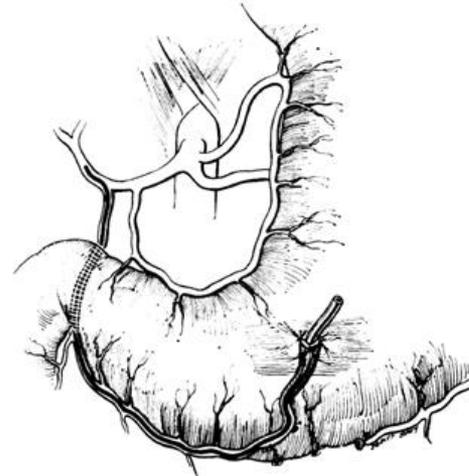
Radioembolisation

Treatment of Inoperable Primary Pancreatic and Liver Cancer
by the Intra-Arterial Administration of Radioactive
Isotopes (Y^{90} Radiating Microspheres) °

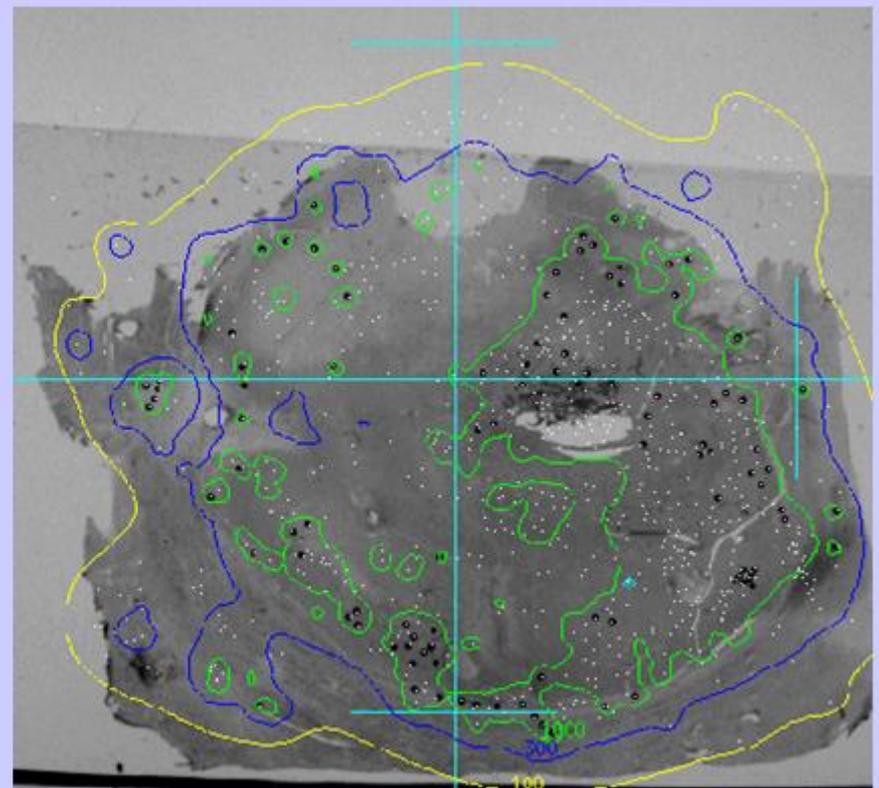
IRVING M. ARIEL, M.D., F.A.C.S.

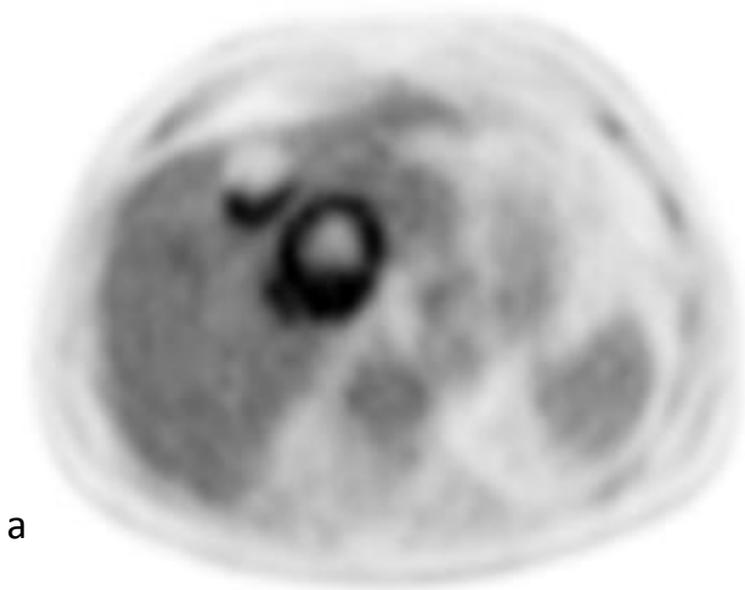
*From the Pack Medical Foundation, and the Division of Radioactive Isotopes,
Department of Radiation Therapy, Hospital for Joint Diseases,
New York, New York*

Ariel IM. 1965 Aug; *Ann Surg* 162: 267 - 278

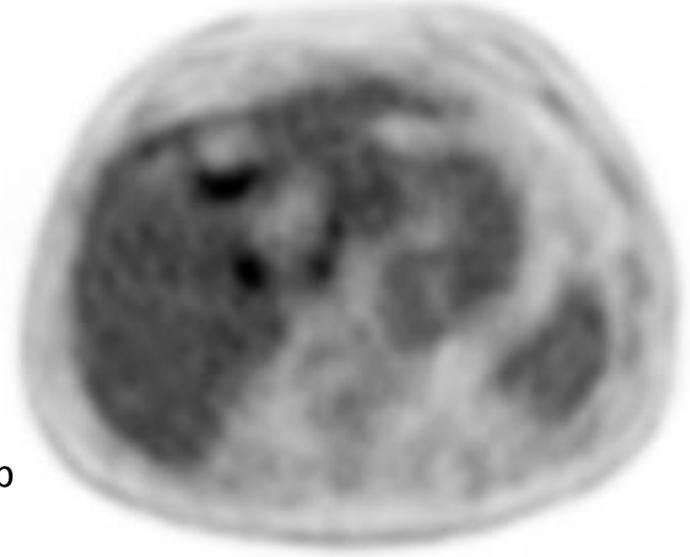


- Radiation dose locally 120 Gy
- Steep dose decline < 100 Gy
- Up to 4mm outside of tumor
- Ø significant hepatitis



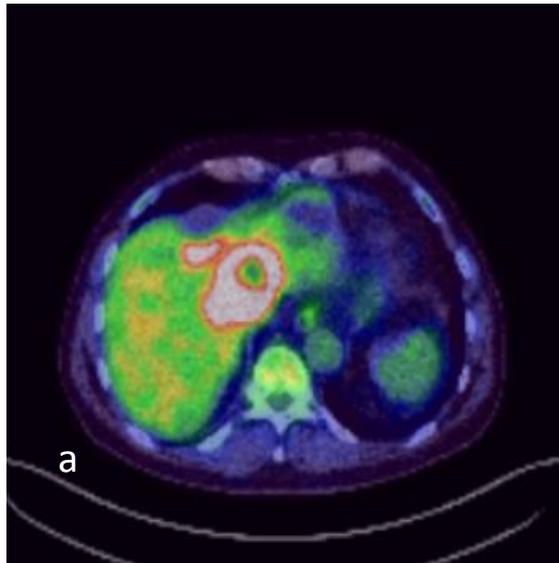


a

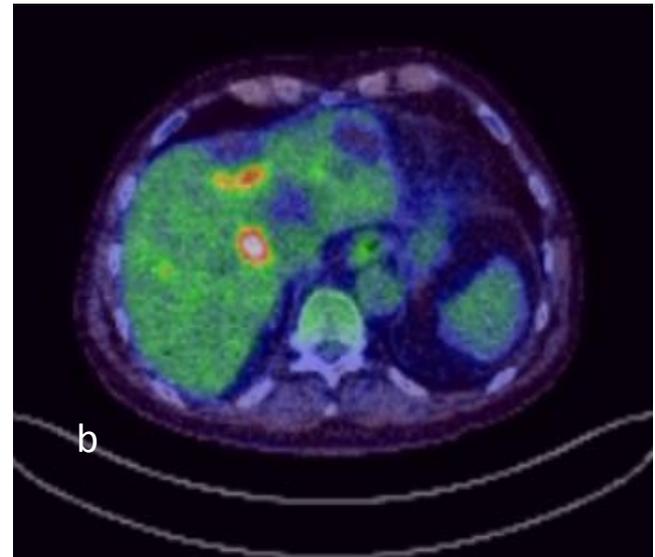


b

Patient #7 PET CT a) pre SIRT, b) Partial Response 11 months post SIRT with reduced SUV of the lesions.



a



b

6

Radioaktive Verfahren (SIRT, Radionuklide)

Erfahrung Mannheim : 25 Patienten 2008-2019

Juni 2009

Januar 2011



6

Radioaktive Verfahren (SIRT, Radionuklide)

- Radioembolisation (SIRT) nur für multiple Lebermetastasen
- Verfahren kann oft nur ein mal durchgeführt werden
- Etabliert für Lebermetastasen

- Am besten geeignet für Patienten ohne medikamentöse Option
sog. ‚wildtyp‘ Situation
SDH-Verlust (Carney Syndrom)

- In solchen Situationen auch schon als erst-/Zweitlinientherapie

- Langfristige Kontrolle nur der Leber

Zusammenfassung

- Die lokale Therapie von Fernmetastasen bei GIST ist eine sehr individuelle Entscheidung
- Es gibt eine Logik, einzelne Metastasen, die nicht mehr auf die TKI-Therapie ansprechen zu ‚eliminieren‘, um den Übergang zur nächsten Therapielinie zu verzögern.
- Einzelne Metastasen, die örtlich Probleme machen (symptomatisch sind), sind eine klare Indikation, z.B. Strahlentherapie bei Knochenmetastasen
- Lokale Maßnahmen können eine systemische Therapie nicht ersetzen

**Herzlichen Dank für
Ihre Aufmerksamkeit!**