



Det Helsevitenskapelige fakultet

Gastrointestinal stromal tumor (GIST) operert ved UNN Tromsø 1999-2019: forekomst, karakteristika og overlevelse

Forfatter: Ida Zhang Olsen

Masteroppgave i medisin profesjonsstudium, MED-3950, juni 2020

Veileder: Jørn Kjæve, professor II, Institutt for klinisk medisin, UNN.

Medveileder: Sonja Eriksson Steigen, professor II, Institutt for medisinsk biologi, UNN.

Forord

Arbeidet med denne oppgaven startet høsten 2018 da jeg kom i kontakt med veilederne mine, overlege Jørn Kjæve ved gastrokirurgisk avdeling og overlege Sonja Eriksson Steigen ved patologisk avdeling på UNN, som presenterte denne oppgaven for meg.

Gastrointestinal stromal tumor (GIST) ble først erkjent som en egen svulsttype rundt år 1999. I denne studien ønsket vi å gå gjennom operasjonsmaterialet for GIST ved UNN i perioden 1999-2019 med hensyn til forekomst, karakterisering av pasienter og svulster, operasjonsmetoder, supplerende behandling og overlevelse. Deretter bruke dette til sammenligning med erfaringer gjort i andre studier.

I januar 2019 uthentet overlege Sonja E. Steigen lister over registrerte pasienter behandlet kirurgisk for GIST i perioden 1999-2019 fra arkivet på patologisk avdeling UNN. Dette ble utgangspunktet for datainnsamlingen i Dips, som jeg utførte i perioden februar-mai 2019. All data ble systematisert og kodet i et Excel-skjema utarbeidet av overlege Jørn Kjæve. Denne filen var todelt; kliniske/kirurgiske variabler og patologiske variabler. Datamaterialet har i ettertid blitt gjennomgått og revidert av overlege Jørn Kjæve. Videre har jeg utført statistikk under veiledning av overlege Sonja E. Steigen. Begge veiledere har gjennomgått oppgaven, revidert og gitt råd underveis i skrivingen. Oppgaven er godkjent av Personvernombudet (PVO) som en kvalitetsstudie og trengte ikke godkjenning av Regionale komiteer for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK).

Jeg vil rette en stor takk til mine to dyktige veiledere, overlege Jørn Kjæve og overlege Sonja E. Steigen. Mye tid og arbeid har dere lagt inn for å få meg trygt gjennom oppgaveskrivingen. Deres kunnskap, erfaringer og interesse innenfor temaet har vært inspirerende, og gjort dette dypdykket inn i GISTens verden til en lærerik opplevelse for meg.



Ida Zhang Olsen

Bodø, 25.08.20

Innholdsfortegnelse

1	Innledning	1
1.1	Bakgrunn: Epidemiologi, kjønn, alder og lokalisasjon	1
1.2	Klinikk og diagnostikk	2
1.3	Morfologi, immunhistokjemi og molekylær biologi	4
1.4	Risikovurdering	7
1.5	Behandling av lokalisert sykdom	9
1.5.1	Kirurgi	9
1.5.2	Tyrosin kinase-hemmer (TKI)	9
1.6	Behandling av lokalt residiv og metastasert sykdom	10
1.7	Resistens og andre- og tredjelinjebehandling	11
2	Materiale og metode	11
2.1	Sentrale variabler som ble samlet inn	12
2.2	Databehandling	12
2.3	Litteratur	13
2.4	Statistisk analyse	13
3	Resultat	14
3.1	Forekomst	14
3.2	Pasientkarakteristika	14
3.3	Mutasjoner	15
3.4	Kirurgisk behandling	16
3.5	Tyrosin kinase-hemmer (TKI)	16
3.6	Residiv	18
3.7	Overlevelse	19
4	Diskusjon	23
4.1	Tyrosin kinase-hemmer (TKI)	23
4.1.1	Preoperativ behandling	23

4.1.2	Postoperativ behandling	24
4.2	Residiv	25
4.3	Overlevelse	26
4.4	Styrker og begrensninger.....	26
5	Konklusjon	27
6	Referanseliste	28
7	Vedlegg	32
7.1	Kunnskapsevaluering av artikkel (GRADE) 1	32
7.2	Kunnskapsevaluering av artikkel (GRADE) 2	33
7.3	Kunnskapsevaluering av artikkel (GRADE) 3	34
7.4	Kunnskapsevaluering av artikkel (GRADE) 4	35
7.5	Kunnskapsevaluering av artikkel (GRADE) 5	36
7.7	Godkjenning fra Personvernombudet.....	37
7.8	Veilederkontrakt	39

Tabeller og figurer

Figur 1: Histologiske snitt av GIST ¹	4
Figur 2: Transmembran KIT- og PDGFRA-reseptor ²	5
Figur 3: Vanlige typer mutasjoner som gir gain-of-function-aktivitet. (IZO)	7
Tabell 1: Modifiserte NIH-kriterier ³	8
Figur 4: Inkluderte og ekskluderte i studien.....	14
Tabell 2: Insidens av GIST i femårsintervaller. Oppgitt per million og aldersjustert.....	14
Tabell 3: Kliniske og histopatologiske kjennetegn	15
Tabell 4: Mutasjonanalyser av GIST	16
Tabell 5: Pasienter behandlet med preoperativ behandling.	17
Tabell 6: Pasienter behandlet med postoperativ behandling.....	18
Tabell 7: Karakteristika av pasienter med residiv etter R0/R1-reseksjon	19
Tabell 8: Total fem års overlevelse (TO) av pasienter med GIST med komplett reseksjon i relasjon til risikofaktorer	20

Tabell 9: Residivfri overlevelse (RFO) av pasienter med GIST med komplett reseksjon i relasjon til risikofaktorer	21
Figur 5: Estimer fem års total overlevelse ved GIST.....	22

Forkortelser

AFIP	American Force Institute of Pathology
BCR-ABL	En type tyrosin kinase-reseptor
CD117	Cluster of differentiation 117
CD34	Cluster of differentiation 34
CT	Computed tomography
E-GIST	Ekstra-gastrointestinal stromal tumor
EUS	Endoskopisk ultrasonografi
FDA	U.S. Food and Drug Association
FNA	Finnålsaspirasjon
GIST	Gastrointestinal stromal tumor
GI-traktus	Gastrointestinaltrakten
HPF	High power field
ICC	Interstitielle celler av Cajal
KIT	En type tyrosin-kinase-reseptor
KML	Kronisk myelogen leukemi
MAPK	Mitogen-aktivert protein kinase
MRI	Magnetic resonance imaging
NIH	National Institute of Health
PDGF	Platelet derived growth factor
PDGFRA	Platelet derived growth factor receptor A, en type tyrosin-kinase-reseptor
PET/CT	Positron emission tomography/computed tomography
PI3K/AKT	Fosofoinositid 3-kinase/protein kinase B
R0	Tumorreseksjon med mikroskopisk fri rand
R1	Tumorreseksjon med makroskopisk fri rand
R2	Tumorreseksjon med makroskopisk ufri rand
RCT	Randomisert kontrollert test
S100	En gruppe av kalsiumbindende proteiner
SCF	Stamcellefaktor
SMA	Smooth muscle actin
TKI	Tyrosin kinase-inhibitor

TNM

UNN

Tumor-nodes-metastases

Universitetssykehuset i Nord-Norge

Sammendrag

Bakgrunn: Gastrointestinal stromal tumor (GIST) er den vanligste mesenkymale svulsten i fordøyekseskanalen, og ble definert som en egen svulsttype rundt 1999. Tidligere trodde man at denne svulsttypen utgikk fra muskulatur eller nervevev, men man vet nå at de utgår fra såkalte pacemakerceller kalt Interstitiale Cajalske Celler (ICC). De forekommer oftest i ventrikkel og tynntarm, men svulster kan forekomme langs hele GI-trakten. Tumorprogresjon er drevet i hovedsak av mutasjon i reseptor tyrosin kinase KIT eller PDGFRA. GIST viser stor variasjon i grad av risiko for tilbakefall og utbredelse av sykdom og dermed også i prognose. Vesentlig for vurdering av risiko er størrelse, lokalisasjon, antall mitoser og tumorrupitur. Denne studien er en gjennomgang av kirurgisk erfaring ved UNN i behandling av GIST-pasienter med formål om å beskrive denne kohorten av pasienter og sammenlikne den med tilsvarende pasientgrupper i andre studier.

Metode: Universitetssykehuset i Nord-Norge (UNN) har med noen få unntak operert samtlige tilfeller av GIST i Troms og Finnmark siden årtusenskiftet. En retrospektiv gjennomgang av pasientjournaler og patologiremisser tilhørende pasienter operert for GIST ved UNN i perioden 1999-2019 ble utført for å etablere en database.

Resultat: Materialet bestod av 78 pasienter hvor 76,9 % av svulstene var lokalisert i ventrikkel. Av de 72 pasienter som fikk R0/R1-reseksjon fikk 11 (15,3 %) residiv. Seks pasienter hadde metastaser på diagnosetidspunktet og kunne ikke radikalopereres. *Kit* ekson 11-mutasjon ble gjenfunnet i 55,1 % av svulstene. Preoperativ behandling med tyrosin kinasehemmer (TKI) ble gitt til 11 pasienter med gjennomsnittlig varighet på 6,5 måneder. Postoperativ behandling med TKI ble gitt til 15 pasienter med gjennomsnittlig varighet på 28,5 måneder. 93 % av pasientene som fikk postoperativ behandling var høyrisikopasienter basert på lokalisasjon av tumor, størrelse, antall mitoser og tumorrupitur, og 2/3 av disse hadde ingen tegn til residiv etter 5 år.

Konklusjon: Kirurgi er den eneste kurative behandlingen for GIST, hvor preoperativ behandling med TKI er gunstig med tanke på å oppnå komplett reseksjon for enkelte svulster. Postoperativ behandling med TKI er spesielt gunstig hos pasienter med høy risiko for residiv, og behandlingen burde foregå over minst 3 år.

1 Innledning

De vanligste ondartede (maligne) svulstene i mage-tarm-kanalen (GI-trakten) har utgangspunkt i overflateepitel og kalles karsinomer (1). Et beskjedent antall svulster utgår fra omliggende støttevev, og når disse oppfører seg som ondartete svulster kalles de for sarkomer (1). Utgangspunktet for dette støttevevet er multipotente mesenkymale stamceller som kan differensieres til blant annet bindevev, bløtvev og beinvev (1, 2). Det forstås dermed at sarkomer er en vid heterogen gruppe med maligne svulster som kan ramme ulike anatomiske lokalisasjoner og som også har stor variasjon i prognose (2, 3). Sarkomene deles inn i to hovedgrupper; bløtvevssarkom og beinsarkom (1). Det er bløtvevssarkomene som kan affisere GI-trakten, og vanligst blant disse er gastrointestinal stromal tumor (GIST) (1-3). GIST utgjør 5 % av alle sarkomer og <1 % av alle gastrointestinale svulster (4).

GIST ble først på slutten av 1990-tallet klassifisert som en egen type svulst (5, 6). Før dette ble de klassifisert sammen med svulster utgått fra glatte muskelceller som leiomyomer, leiomyosarkomer og leiomyoblastomer, eller nervesvulster som nevrofibromer og schwannomer (7, 8). I dag er det kjent at GIST utgår fra celler som gir fra seg regelmessig elektriske impulser (pacemakerceller) kalt Interstitielle Cajalske Celler (ICC) som ligger i muskellagene i gastrointestinalveggen (6, 9). Disse cellene gir grunnlag for peristaltikk i tarm og ventrikkell (8, 10). ICC ble først beskrevet av Ramon y Cajal rundt år 1900 som ga navnet til disse (7). De cajalske cellene har en spesifikk tyrosin-kinase-reseptor på overflaten som gjør at man kan skille svulstvev utgått fra disse fra andre mesenkymale svulster (6). GIST viser stor variasjon i prognose, hvor grad av malignitet påvirkes av blant annet størrelse, mitoseaktivitet og lokalisasjon av svulsten (8, 11).

I denne studien ønsket vi å se på forekomst av GIST i Troms og Finnmark gjennom 20 år, som en oppfølging av en studie fra 2006 (12). Vi ville også se på utredning, behandling, oppfølging, etterbehandling og overlevelse, samt registrere mutasjonsanalyser. Resultatene fra dette arbeidet ønsket vi også å sammenligne med andre studier.

1.1 Bakgrunn: Epidemiologi, kjønn, alder og lokalisasjon

Epidemiologiske studier fra de siste to tiårene viser variasjon i insidens av GIST avhengig av geografi. I Europa finner man tall som ligger på om lag 10 per million per år, og tall fra Sverige, Island og Nederland viser et anslag på 11-14,5 per million per år (4, 7, 8, 12). Insidenstall fra Korea og Hong Kong ligger på 16-22 per million per år (8). I Nord-Norge fant man en insidens på 19 per million per år (12). Prevalensen er på 130 per million (8, 13, 14).

Gjennomsnittsalder ved diagnosetidspunktet er 63 år, hvor 75 % av tilfellene rammer de over 50 år, og bare 1 % rammer barn (7, 8, 14, 15). Det er ingen vesentlig kjønnsforskjell (4, 7, 13, 16).

Ettersom ICC kan gjenfinnes i hele gastrointestinaltrakten, fra øsofagus til anus, kan også GIST oppstå på alle nivåer i GI-trakten. Hyppigst affisert er ventrikkelen i 50-60 % av tilfellene. I tynntarmen forekommer 30-35 % av svulstene, med hyppigere forekomst i jejunum og ileum (30 %) enn i duodenum (5 %). Kolon og rektum affiseres i 5 % av tilfellene, og <1 % av GIST-tilfellene sees i øsofagus (7, 8, 13). Noen svulster oppstår også utenfor GI-trakten, og kalles dermed ekstra-gastrointestinaltrakt tumorer (E-GIST) (7, 8, 13). De utgjør beskjedne <5 % av alle GISTer (8). Disse kan sees i omentet, mesenteriet og retroperitonealt, både som metastaser og primærtumorer (7, 8, 13, 14).

Oppimot 40 % av GIST metastaserer (8). GIST metastaserer typisk til lever, peritoneum og omentum. Det har vært observert metastaser til lunger og skjelett, mens metastaser til lymfeknuter er svært sjeldent (7, 8, 14).

GIST er en heterogen gruppe med svulster som varierer i størrelse (17). De aller minste svulstene finnes i størrelsesorden 0,1-1 cm og kalles for mikro-GIST (10, 14, 17). Disse har ofte ingen mitoseaktivitet og vil kun sjeldent utvikle seg til en svulst med malignt potensiale (10, 18, 19). Disse kan gjenfinnes i bortimot 25 % av obduksjoner hos mennesker over 50 år (7, 10). De fleste svulster på to cm eller mindre er tilfeldige funn ved kirurgi eller billeddiagnostikk (7, 13, 14, 16). De største svulstene kan være opp mot 30 cm (14, 16).

GIST-lesjonene gjenkjennes som velavgrensede svulster uten kapsel som vokser i området for muskellag i GI-trakten (16, 20). De minste svulstene i magesekken kan være vanskelig å oppdage ved gastroskopi ettersom de ligger under slimhinna, mens andre igjen kan ha et polypplignende utseende når de presser slimhinna inn i selve magesekken (13, 15, 16). Mange av de større svulstene har uregelmessig form og varierende grad av infiltrerende vekst i omkringliggende vev (13, 16, 20). Svulster i tynntarm har større tendens enn ventrikkelsvulster til å vokse ut i abdominalkaviteten (15).

1.2 Klinikk og diagnostikk

Klinisk presentasjon av GIST varierer mye og påvirkes av størrelse og lokalisasjon av primærtumor (21). Små GIST-lesjoner er ofte asymptomatiske og oppdages tilfeldig ved billeddiagnostikk og endoskopi av annen årsak (22). Større svulster gir ofte uspesifikke symptomer, hvor de vanligste er magesmerter og fatigue (7). Blødning fra sentral ulcerasjon i

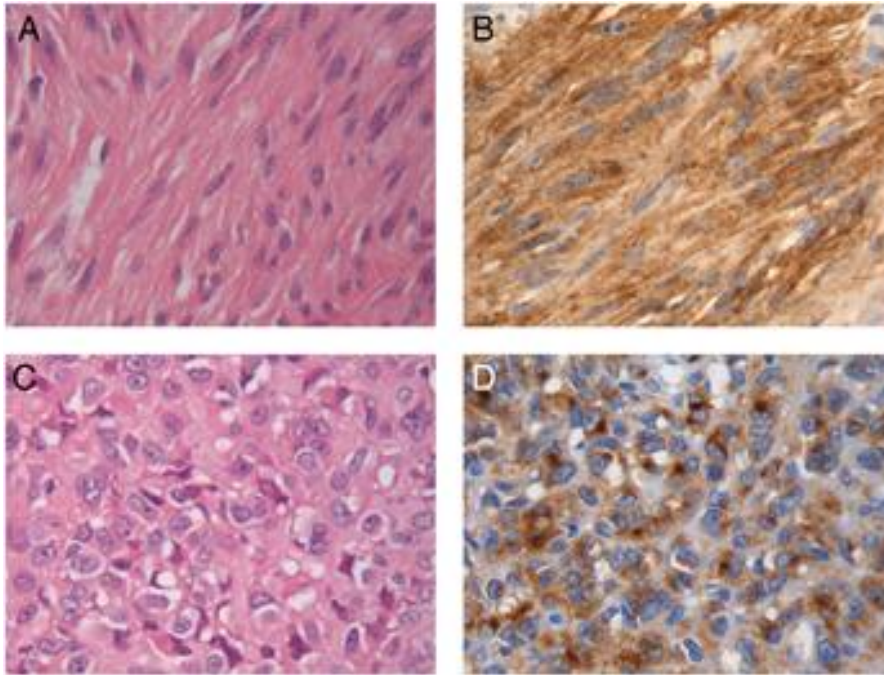
svulsten ut i lumen av ventrikkel eller tarm er heller ikke uvanlig, og vil kunne gi anemi og blodig avføring (melena) (7, 16, 22). Andre uspesifikke symptomer er obstipasjon eller diaré, kvalme og oppkast (7, 8, 14, 16). De største svulstene kan noen ganger oppdages ved abdominal palpasjon (7). Mer akutt og alvorlig presentasjonsform sees også i form av tarmobstruksjon, tarmperforasjon eller massiv blødning fra svulsten (22, 23).

Nesten uten unntak skal submukøse svulster i GI-traktus utredes med computertomografi (CT) (7). GIST-lesjoner blir ofte oppdaget tilfeldig på CT, for eksempel ved utredning av nyresykdom (24). Størrelse, lokalisasjon, vekstdybde, infiltrasjon i annet vev samt metastaser kan vurderes på CT (7, 20, 25). Siden GIST er mer hypoekkoen og har høyere sonografisk signal enn andre mesenkymale svulster er endoskopisk ultralyd (EUS) en god metode for å avbilde GIST lokalisert til øsofagus, ventrikkel, duodenum og rektum (7, 20, 22). EUS kombinert med finnålsaspirasjon (FNA) innhenter celler til videre diagnostikk (24, 26). Hvis svulsten ikke er tilgjengelig ved EUS kan CT-veiledet perkutan biopsi være alternativ, for eksempel for svulster i tynntarm, peritoneum og oment (26, 27). Ved andre typer sarkomer er man bekymret for at denne metoden for å innhente vevsmateriale gir økt risiko for intraabdominal spredning av tumorceller, men dette synes ikke å være tilfellet ved GIST (27, 28).

Magnetisk resonans billeddiagnostikk (MR) og positron-emisjonstomografi/CT (PET/CT) er også mulige modaliteter for avbildning av GIST. PET/CT er en metabolsk studie som viser hvor mye av tumor som er viabel, for eksempel etter medikamentell behandling, og kan i tillegg fremstille metastaser som ikke er synlig på CT (20). MR er indisert som preoperativ modalitet dersom primærtumor er lokalisert til rektum og ved levermetastaser ettersom svulsten kan fremstilles bedre (26, 28)

1.3 Morfologi, immunhistokjemi og molekylær biologi

Morfologisk vekstmønster deles inn i tre kategorier: spindelcelle, epiteloid og blandet (figur 1) (14, 29). Hyppigst sees spindelcellemorfologi (7, 8, 13, 15). Eiteloid morfologi sees mindre hyppig, og disse er ofte CD117 negativ (13).



A: Spindelcellevariant, H&E-farging

B: Spindelcellevariant, CD117-farging

C: Epiteloid variant, H&E-farging

D: Epiteloid variant, CD117-farging

Figur 1: Histologiske snitt av GIST¹

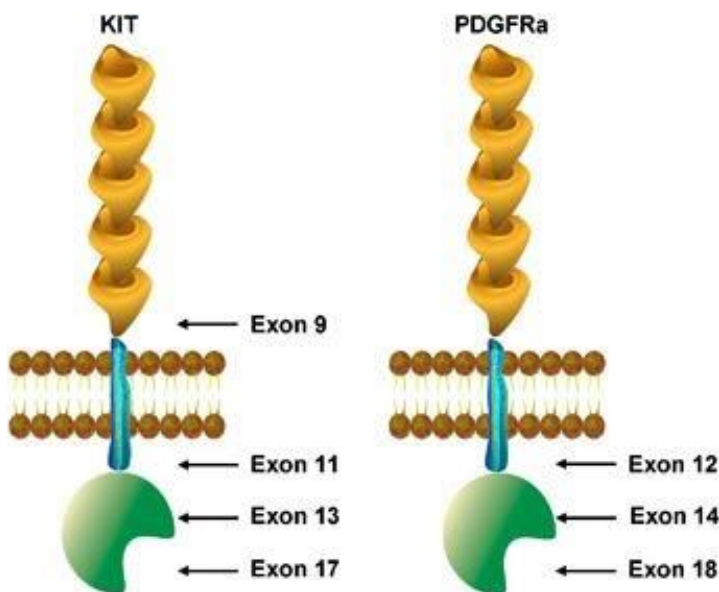
1 Hentet med tillatelse fra Steigen et al, 2009 (7). Oversatt til norsk.

GIST skiller seg fra andre mesenkymale svulster ved at de har en spesifikk tyrosin kinase-reseptor på overflaten kalt KIT (6). I diagnostisk hensikt farges tumorene immunhistokjemisk med CD117 som binder seg til KIT og bekrefter ofte diagnosen (7, 30, 31). Ikke alle svulstene farges positivt med CD117, og de farges også gjerne samtidig med DOG1 (32). CD117 er et antistoff som kjenner igjen KIT-proteinet, mens DOG1 er et transmembrant protein som er viktig i de kalsium-aktiverede klorid-kanalene i ICC som viser positivitet i både CD117-negative og -positive GIST-lesjoner (33-35). 85-95 % av GIST er positiv for CD117 ved

immunohistokjemi, og det regnes sammen med DOG1 som de mest spesifikke markørene for disse svulstene (7, 8, 10, 13).

Andre markører som ofte viser positivitet ved immunohistokjemi er CD34 (70 %) som er en ligand for KIT, smooth muscle actin (SMA) (25 %), S100 (5 %), desmin (<5 %) og keratin (1-2 %) (7, 13, 14).

Reseptor tyrosin kinase er transmembrane reseptorer som aktiveres ved binding til et ligand kalt stamcellefaktor (SCF) (7, 14). Disse reseptorene har en felles struktur: et ligandbindende ekstracellulært domene, et transmembrant domene, et juxtamembrant domene og et cytoplasmatisk domene (figur 2) (7). Binding av SCF til det ekstracellulære domenet fører til aktivering av den intracellulære tyrosin-kinase-enheten ved dimerisering og fosforylisering (10, 13, 31). Denne fosforyleringen av reseptoren aktiverer intracellulære signalveier som fører til differensiering og proliferering av ICC (7, 10, 31). PDGFRA har lik kinaseaktivitet ved binding av ligand PDGF (10). I dag er 60 ulike typer reseptor tyrosin kinaser kjent, KIT og platelet derived growth factor receptor a og b (PDGFRA, PDGFRB) tilhører undergruppe type III (7, 10, 13, 17).



Figur 2: Transmembran KIT- og PDGFRA-reseptor²

² Hentet fra Rubin et al, 2007 (14).

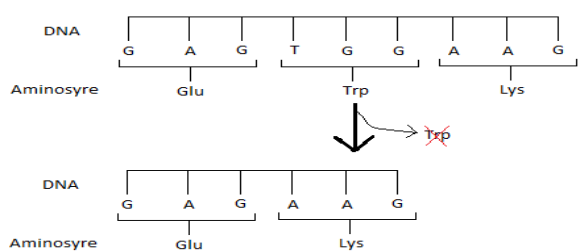
Kit og *PDGFRA* er protoonkogener hvor mutasjon kan føre til ubegrenset aktivering av reseptorene KIT og PDGFRA på tross av manglende ligand («*gain-of-function mutation*»), noe som fremmer tumorvekst (7, 10, 14, 16). Mutasjoner i *kit* og *PDGFRA* er gjensidig

ekskluderende; ved mutasjon i *kit* vil man ikke gjenfinne mutasjon i *PDGFRA*, og omvendt (7, 8, 14). I 75-80 % av GIST-tilfeller finner man mutasjoner i *kit*, mens en mindre andel, 5-10 %, har mutasjoner i *PDGFRA* (7, 10, 14). I 10-15 % av svulstene klarer man ikke å spore mutasjoner i *kit* eller *PDGFRA*, disse kalles *wild type* (WT) tumorer (8, 10).

For svulster med mutasjon i *kit* ser man oftest at disse finnes i det juxtamembrane domenet som kodes av ekson 11 (11, 13, 14). Andre vanlige mutasjoner i *kit* sees i ekson 9 som utgjør deler av det ekstracellulære domenet, sjeldnere sees mutasjoner i ekson 13 og 17 (7, 13, 16). Tumorer med *kit* ekson 11-mutasjon gjenfinnes oftere i ventrikkelen mens tumorer med *kit* ekson 9-mutasjoner oftere forekommer i tarm (17).

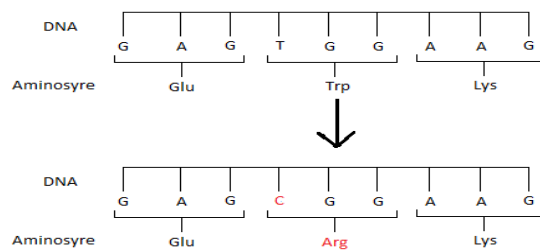
Mutasjoner i *PDGFRA* sees i omtrent 80 % av tilfellene i ekson 18, og med lavere hyppighet i ekson 12 og 14 (7, 10, 11, 13). Svulster med mutasjoner i *PDGFRA* har andre egenskaper sammenlignet med GIST med mutasjon i *kit*. Eksempler på dette er at GIST med mutasjon i *PDGFRA* oftere er av epiteloid morfologi, gjenfinnes relativt hyppigere i ventrikkelen og har noe lavere malignitetspotensiale (7, 10, 13, 15, 17). Det er også kjent at substitusjonsmutasjon i ekson 18 er resistent mot behandling med imatinib, noe som gjør mutasjonsanalyse før behandlingsstart viktig (7, 8, 10, 13, 15, 17).

Delesjon:



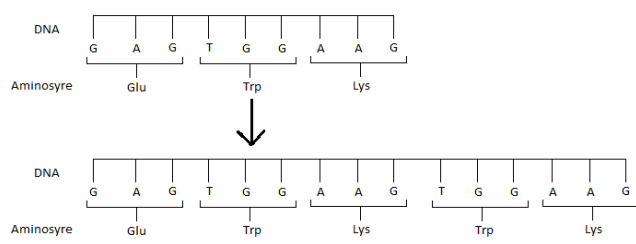
En del av DNA-sekvensen mangler. Dette kan være alt fra deler av et kromosom til én eller flere nukleotider.

Substitusjon:



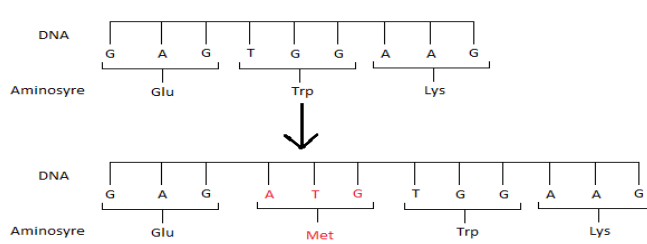
Et nukleotid byttes ut med et annet. Dette kan potensielt føre til at man får en endring i det produserte proteinet.

Duplikasjon:



En del av DNA-sekvensen gjentas.

Insesjon:



Et eller flere nukleotider settes inn i DNA-sekvensen.

Figur 3: Vanlige typer mutasjoner som gir gain-of-function-aktivitet. (IZO)

De hyppigste mutasjonene i *kit* og *PDGFRA* som resulterer i gain-of-function-aktivitet er delesjoner, substitusjoner, duplikasjoner og insesjoner (figur 3) (17).

WT-tumorer er en gruppe med svulster som viser høy KIT-aktivitet, og som klinisk ikke kan skilles fra de overstående mutasjonstypene (10). Svulstene kan ha ulike onkogene mutasjoner, disse gjenfinnes ikke i *kit* eller *PDGFRA* (10). Dette gjelder for de fleste pediatriske tilfeller av GIST (15). WT-tumorer innebærer også de familiære og arvelige formene av GIST som sees i tilstander som nevrofibromatose 1 (von Recklinghausen sykdom) og Carney-Stratakis syndrom, samt ikke-arvelig GIST som sees i Carneys triade (7, 8, 13-15). Foruten disse kjente syndromene er det ingen kjente faktorer som øker risiko for GIST (7, 8).

1.4 Risikovurdering

GIST viser varierende grad av risiko for utvikling av malign sykdom og tilbakefall av sykdom og dermed også prognose (21, 22). Det er vanlig å gjøre risikostratifisering utfra størrelse, antall mitoser, lokalisasjon, samt tumorruptur (36). Svulster lokalisert til ventrikel har lavere risiko for malign progresjon og residiv enn svulster lokalisert andre steder i GI-trakten (14,

36). Tre modeller for risikovurdering brukes, disse er National Institute of Health (NIH)-kriterier (25), modifiserte NIH-kriterier (36) og American Force Institute of Pathology (AFIP)-kriterier (30). Risiko for residiv deles inn i fire nivåer: meget lav, lav, intermediær og høy risiko for residiv (36).

I nyere studier er det satt søkelys på tumorruptur som uavhengig prognostisk faktor for residiv, da spontan eller peroperativ tumorruptur øker risiko for cancercellespredning intraabdominalt (36-40). Hølmek et al. publiserte i 2018 en studie basert på et utvalg av pasienter behandlet for GIST med utgangspunkt i magesekken uten holdepunkt for metastatisk vekst, og kom fram til at pasienter som hadde gjennomgått tumorruptur hadde en fem års residiv fri overlevelse på 37 % i motsetning til 96 % hos de uten tumorruptur (39). Tumorruptur er assosiert med stor tumorstørrelse, høyt mitosetall, og lokalisasjon i tarm (intestinalt) (40). For svulster utgått fra ventrikkel ser man oftere tumorruptur i de lesjonene med *kit* ekson 11 delesjonmutasjon i kodon 557 og 558 (40).

Risikokategori	Tumorstørrelse (cm)	Mitoseindeks (per 50 HPF)	Primærtumors lokalisasjon
Meget lav risiko	<2,0	≤5	Alle
Lav risiko	2,1-5,0	≤5	Alle
Intermediær risiko	2,1-5,0	>5	Ventrikkel
	<5,0	6-10	Alle
	5,1-10,0	≤5	Ventrikkel
Høy risiko	Alle	Alle	Tumorruptur
	>10	Alle	Alle
	Alle	>10	Alle
	>5,0	>5	Alle
	2,1-5,0	>5	Alle utenom ventrikkel
	5,1-10,0	≤5	Alle utenom ventrikkel

Tabell 1: Modifiserte NIH-kriterier³

³Hentet fra Joensuu, 2008 (36). Oversatt til norsk.

De ulike konsensuskriteriene brukes for å identifisere pasienter som er aktuelle for systemisk tilleggsbehandling (postoperativ terapi) med en tyrosin kinase-hemmer i tillegg til kirurgi (37). Det er blitt vurdert at de modifiserte NIH-kriteriene presentert av Joensuu (tabell 1) er mest sensitiv for å forutsi pasienter med høy risiko for residiv, og som dermed er aktuell for postoperativ terapi (19, 37).

1.5 Behandling av lokalisert sykdom

1.5.1 Kirurgi

Den eneste kurative behandlingen av GIST er kirurgisk fjerning av lesjonen (7, 8, 14, 16). For lokaliserte svulster er kirurgisk reseksjon med frie render ofte tilstrekkelig behandling, uten nødvendighet for tilleggsbehandling med TKI (41). Operasjon med fri reseksjonskant oppnås i 95 % av tilfellene (8, 16, 41). GIST under to cm kan følges med CT-monitorering hver 6-12 måneder. Ved progresjon eller dersom pasient ønsker det kan en så gjøre reseksjon (8, 22, 28). I ventrikkelen kan GIST fjernes endoskopisk, laparoskopisk og åpent, avhengig av størrelse. Som regel kan svulster under tre cm fjernes endoskopisk, mens svulster over fem cm fjernes med åpen kirurgi (41).

På tross av at svulster er lokaliserte og fjernes med mikroskopisk fri rand oppgis en residivfrekvens på opp mot 40 % i enkelte materialer (11, 37, 41). Det er imidlertid stor grad avhengig av hvilke risikogrupper pasientene tilhører.

1.5.2 Tyrosin kinase-hemmer (TKI)

Imatinib er en kompetitiv hemmer av KIT-, PDGFRA- og BCR-ABL-kinaser, og er brukt som målrettet terapi ved maligne tilstander som GIST og kronisk myelogen leukemi (KML) (21). TKI-behandling ved GIST kan ved indikasjon brukes før eller etter operasjon (neoadjuvant eller adjuvant behandling). Innføring av målrettet terapi i behandling av GIST har hatt betydning for prognose, hvor man i en randomisert kontrollert undersøkelse (RCT) blant pasienter med gjennomgått reseksjon med mikroskopisk eller makroskopisk fri rand for lokalisert primærtumor fant en ett års residivfri overlevelse på henholdsvis 98 % i gruppen som fikk postoperativ imatinib mot 83 % i placebo-gruppen (42).

Pasienter i høy risikogruppe skal behandles med postoperativ terapi etter kirurgi (28). Siden GIST er resistent for både tradisjonell kjemoterapi og stråleterapi vil aktuell postoperativ terapi være en tyrosin kinase-hemmer (TKI) med imatinib som førstelinjebehandling (10, 14, 16). Pasienter i veldig lav og lav risikogruppe i henhold til modifisert NIH-kriterier behandles ikke med imatinib, mens de i intermediær risikogruppe evalueres individuelt (28). Dersom peroperativ tumorruptur forekommer anbefales det å starte med postoperativ imatinib (28). Det er svært viktig med mutasjonsanalyser før oppstart av behandling, da noen svulster, spesielt de med substitusjonsmutasjon i *PDGFRA* ekson 18 er resistente mot imatinib (11, 22, 28).

Standard oppstartsdose med imatinib er 400 mg per dag. Svulster med mutasjon i *kit* ekson 9 er mindre sensitive og oppstartsdose er da økt til 800 mg per dag (11, 13, 14, 17). Svulster med *kit* ekson 11-mutasjon responderer normalt godt på imatinib (17). Den anbefalte behandlingsperioden av postoperativ terapi er tre år (8, 11, 28). I en randomisert studie av Joensuu et. al. ble det observert bedre residivfri overlevelse blant pasienter som fikk postoperativ imatinib i 36 måneder i motsetning til de som fikk behandling i 12 måneder, med respektiv fem års overlevelse på 65,6 % mot 47,9 % (43). Imatinib er ofte godt tolerert og de fleste har effekt av behandlingen i form av komplett eller delvis remisjon (13, 14). De vanligste bivirkningene av behandlingen viser seg i form av anemi, periorbital ødem, fatigue, kvalme, diaré og muskelkramper, og alvorlige bivirkninger er gastrointestinal blødning, neutropeni, leukopeni og redusert leverfunksjon (7, 8, 14)

I perioden 2000 til 2019 har indikasjon for preoperativ behandling med TKI variert noe. Mens en i begynnelsen ga preoperativ behandling til pasienter i høy risikogruppe vil indikasjon i dag oftest være at skrumpning av svulsten gjør at kirurgi blir mindre omfattende, eksempelvis at man slipper å fjerne deler av et organ (7, 28). Preoperativ terapi gis vanligvis i minimum seks måneder (44).

1.6 Behandling av lokalt residiv og metastasert sykdom

Tumorresidiv og metastaser behandles primært med imatinib i standarddose på 400 mg per dag (28). Pasienter med metastasert sykdom er kandidater for postoperativ behandling som anbefales å kontinuere livet ut eller til pasienten selv ikke ønsker mer, da avbrytelse av behandlingen ofte fører til rask progresjon av sykdom (7, 14, 28). Prognosen ved metastasert sykdom er svært varierende, noen har rask progresjon av sykdom mens andre kan overleve i over 10 år med metastaser (45). Median overlevelse har økt mye etter innføring av TKI som målrettet standardbehandling (45). Før imatinib kom på markedet som et behandlingsvalg for pasienter med GIST var median overlevelse på 18 måneder for metastasert sykdom, noe som har økt til over 60 måneder i dag (26, 45, 46). Økt overlevelse sees i sammenheng med at preoperativ behandling kan gjøre ikke-resektabel sykdom til mulig kurabel sykdom samtidig som postoperativ behandling av høyrisikopasienter kan forhindre residiv (44, 45).

Monitorering av plasmakonsentrasjon av imatinib er ikke indisert med mindre pasienten opplever bivirkninger, har gjennomgått ventrikkelreseksjon, har dårlig etterlevelse av medikamentbruk (compliance), er av høy alder eller dersom svulsten progredierer (47). Respons på behandling vurderes på CT ved å vurdere svulststørrelse og -tetthet (28).

I januar 2020 godkjente *U.S. Food and Drug Association* (FDA) avapritinib som medikamentell behandling for lokalavanserte og metastaserte svulster med *PDGFRA* 18-mutasjon (48). Pasienter med *PDGFRA* 18-mutasjon utgjør omtrent 6 % av pasienter med GIST, og de fleste av disse har en D842V-substitusjonsmutasjon. Tumorer med disse mutasjonene er resistente mot aktuelle TKI som hittil er godkjent behandling for GIST. I studien som enda ikke er publisert ble det utført et behandlingsforsøk med avapritinib på 43 pasienter med *PDGFRA* 18-mutasjon, 86 % responderte på behandling med en effektvarighet på 11 måneder (48).

1.7 Resistens og andre- og tredjelinjebehandling

For pasienter som behandles med imatinib finnes det risiko for behandlingssvikt pga. resistens mot medikamentet. Medikamentresistens er enten primær eller sekundær (7, 10). Primær resistens defineres som progresjon (økning) av tumors størrelse innen seks måneder etter behandlingsstart med imatinib. Dette omfatter 10 % av pasientene og er avhengig av mutasjonstype (7, 10). Dersom pasienter derimot har hatt primær effekt av imatinib, men effekten avtar i form av tumorvekst eller metastasering, omtales det som sekundær resistens (7, 10). Sekundær resistens er forårsaket av nye ervervede mutasjoner i *kit* eller *PDGFRA* (8, 10, 13, 17).

Hos pasienter med sekundær resistens kan doseøkning til 600 mg eller 800 mg pr dag forsøkes (7, 10). Dette vil føre til tumorreduksjon hos 2 % og stabilisering av progresjon hos 33 % (8). Eventuelt forsøkes andre TKI, som andrelinjebehandling med sunitinib eller tredjelinjebehandling med regorafenib (7, 8, 28).

I juni 2020 godkjente FDA ripretinib som fjerdelinjebehandling for pasienter som allerede har forsøkt tre TKI-hemmere uten tilstrekkelig effekt (49).

2 Materiale og metode

Universitetssykehuset i Nord-Norge (UNN) opererer nesten samtlige tilfeller av GIST i Troms og Finnmark. En retrospektiv gjennomgang av pasientjournaler og patologiremisser tilhørende pasienter operert for GIST ved UNN i perioden 1999-2019 ble utført for å lage en database. Alle pasienter som ble operert for primærtumor ble vurdert inkludert i studien. Samtidig ble operasjon for senere residiv eller metastaser inkludert. Pasienter som ikke gjennomgikk kirurgi eller som ble operert av annen indikasjon hvor GIST var et bifunn ble ekskludert fra studien.

2.1 Sentrale variabler som ble samlet inn

Kliniske basale data inkludert kjønn, alder, symptomer, utredning, preoperativ behandling, respons på preoperativ behandling, type reseksjon (åpen, endoskopisk, laparoskopisk, hybrid), komplikasjoner, oppfølging, residiv, postoperativ behandling, residivfri overlevelse, total overlevelse, behandling av residiv og oppfølgingstid. Videre tumors lokalisasjon, størrelse, antall mitoser, makroskopisk og mikroskopisk reseksjonsgrad (R0, R1, R2) og mutasjonsanalyser. Ut fra tumors egenskaper den vurderte risikostatus.

Pasientene ble delt inn i tre ulike grupper basert på reseksjonsgrad av tumor ved primæroperasjon, henholdsvis R0, R1 og R2. R0-reseksjon innebærer komplett fjerning av tumor med mikroskopiske frie render, R1-reseksjon er reseksjon med makroskopisk frie render, og R2-reseksjon innebærer palliativ reseksjon med makroskopiske ufrie render.

Residivfri overlevelse (RFO) ble kalkulert fra dato for primæroperasjon til dato hvor residiv først ble oppdaget. Total overlevelse (TO) ble kalkulert fra dato for primæroperasjon til dato for død eller dato for studieslutt (01. juni 2020) dersom de fortsatt var i live. Ved utregning av femårsoverlevelse ble det laget fire femårsperioder, henholdsvis 1999-2004, 2005-2009, 2010-2014, 2015-2019. Fordelt etter årstall for primæroperasjon. Overlevelsesstatistikk ble ikke utført i gruppen operert i tidsrommet 2015-2019, ettersom disse ikke har blitt fulgt opp fem år etter primæroperasjon.

Ved risikovurdering av svulstene ble modifiserte NIH-kriterier (tabell 1) brukt. Variabler for inndeling av modifiserte NIH-kriterier ble uthentet fra patologiremisser og supplert med opplysninger fra Dips.

2.2 Databehandling

Datainnsamling ble gjennomført i perioden 01.02.19-30.04.19. Pasienter identifisert via histopatologiske remisser i arkivet på patologisk avdeling UNN ble brukt til å gjenfinne pasientjournaler i det elektroniske pasientjournalssystemet Dips. Data ble så samlet i regneark i Microsoft Excel versjon 16. Hver pasient ble anonymisert ved at de ble tildelt et løpenummer i regnearket. Denne Excel-filen ble oppbevart på eget sikkert sted. Kodenøkkel for identifisering ble oppbevart separat i egen mappe på forskningsserver opprettet av Personvernombudet (PVO). Mappen har vært adskilt fra offentlig nett og med begrenset tilgang. All data ble gjennomgått og systematisert av student, og deretter gjennomgått på ny av overlege Jørn Kjæve.

Prosjektet er vurdert og godkjent av Personvernombudet (saksnummer 02087), og klassifisert som en kvalitetsstudie.

2.3 Litteratur

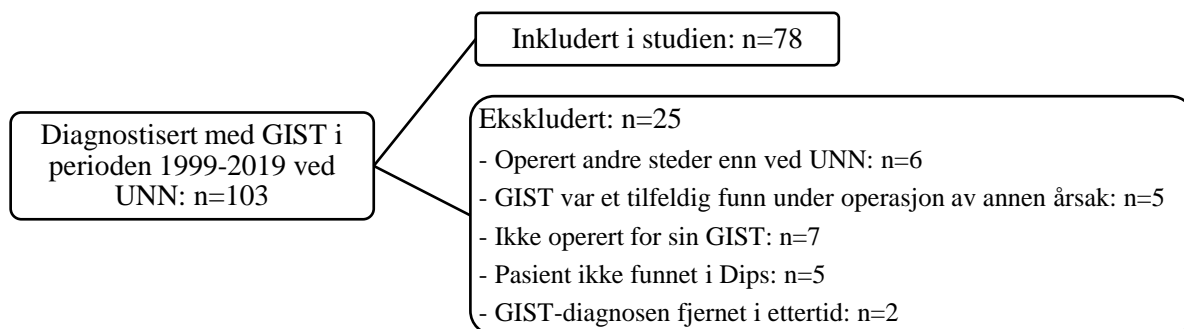
Bakgrunns litteratur ble innhentet ved først å foreta et semistrukturert søk i databasen til Medline via søkemotoren Pubmed. Videre ble det utført et MeSH-søk på utvalgte nøkkelord i ulike kombinasjoner i Pubmeds search builder. Disse nøkkelordene var: «*Gastrointestinal stromal tumor/therapy*», «*gastrointestinal stromal tumor/diagnosis*», «*gastrointestinal stromal tumor/diagnostic imaging*», «*gastrointestinal stromal tumor/pathology*», «*gastrointestinal stromal tumor/surgery*». Artikler uthentet fra referanselister og anbefalt litteratur fra veiledere ble også inkludert, deriblant Ivar Homplands doktoravhandling fra 2019 (22).

2.4 Statistisk analyse

Overlevelsesstatistikk ble utført ved bruk av Kaplan-Meier og log-rank test. Insidens av kirurgisk behandlet primær GIST ble kalkulert utfra populasjonen i Troms og Finnmark fordelt på de fire femårsintervallene som nevnt over, og justert for alder. All data ble analysert i IBM SPSS statistics versjon 26.

3 Resultat

103 pasienter ble primært inkludert i studien basert på histopatologiske analyser hentet fra arkivet på patologisk avdeling UNN. Totalt ble 25 pasienter ekskludert, se figur 4.



Figur 4: Inkluderte og ekskluderte i studien

3.1 Forekomst

Insidensen av operativt behandlede GIST-tilfeller i fire ulike femårsintervallene er oppgitt i tabell 2. I 1999-2004 var det 14 tilfeller av kirurgisk behandlet GIST registrert, med en aldersjustert insidens på 10,7 per million per år. For perioden 2005-2009 var det 12 tilfeller av kirurgisk behandlet GIST registrert, med en insidens på 10,6 per million per år. I de to siste intervallene, henholdsvis 2010-2014 og 2015-2019 var det 25 og 27 tilfeller av kirurgisk behandlet GIST registrert, med insidens på 19,2 og 21,9 per million per år.

Femårsintervall	Antall	Insidensrate
1999-2004	14	10,7
2005-2009	12	10,6
2010-2014	25	19,2
2015-2019	27	21,9

Tabell 2: Insidens av GIST i femårsintervaller. Oppgitt per million og aldersjustert.

3.2 Pasientkarakteristika

Av de 78 pasientene som gjennomgikk kirurgisk behandling av GIST ved UNN, var det 44 (56,4 %) menn og 34 (43,6 %) kvinner. Kliniske og histopatologiske detaljer er presentert i tabell 3. Gjennomsnittsalderen ved operasjonstidspunkt var 65 år, med laveste alder 37 år og høyeste alder 90 år. Vanligste lokalisasjon for primærtumor var i ventrikkel (76,9 %). På diagnosetidspunktet hadde 5 (6,4 %) av pasientene metastaser, hvor én pasient hadde

metastaser kun til lever, to hadde metastaser til peritoneum, og to hadde metastaser til både lever og peritoneum.

Totalt antall pasienter	78
Alder, år [gj.snitt(min-maks)]	65 (37-90)
Kjønn [mann/kvinne]	44/34
Oppfølging, måneder [gj.snitt(min-maks)]	64,0 (0,0-216,5)
Lokalisasjon [n(%)]	
Ventrikkel	60 (76,9)
Duodenum	4 (5,1)
Jejunum, ileum	7 (9,0)
Colorektal	5 (6,4)
Andre	2 (2,6)
Metastase på diagnosetidspunktet [n(%)]	
Ja	5 (6,4)
Nei	73 (93,6)
Størrelse, cm [gj.snitt(min-maks)]	5,9 (0,6-30,0)
Mitoseindeks, per 50 HPF [n(%)]	
<5	46 (59,0)
5-10	13 (16,7)
>10	18 (23,1)
Analyse ikke utført	1 (1,3)
Modifisert NIH-kriterier [n(%)]	
Meget lav	12 (15,4)
Lav	19 (24,4)
Intermediær	18 (23,1)
Høy	29 (37,2)
Tumorruptur [n(%)]	
Ja	3 (3,8)
Nei	74 (96,2)

Tabell 3: Kliniske og histopatologiske kjennetegn

3.3 Mutasjoner

Utfra mutasjonsanalyser var det 48 (61,5 %) pasienter med mutasjon i *kit*, 9 (11,5 %) pasienter med mutasjon i *PDGFRA* og 5 (6,4 %) wild type tumorer (tabell 4). Tumorer med *kit* ekson 11-mutasjon ble med størst hyppighet lokalisert i ventrikkel (76,7 %), dette gjelder også for de to tilfellene av *kit* ekson 13-mutasjoner. For *kit* ekson 9-mutasjoner ble de funnet utelukkende i tarm, henholdsvis to tilfeller i tyntarm og ett tilfelle i kolon. For de ni tilfellene med tumor med *PDGFRA*-mutasjonene kunne alle gjenfinnes i ventrikkel.

Totalt var det 68 (87,2 %) pasienter som hadde primærtumor som var CD117-positiv, 3 (3,8 %) var CD117-negativ og 7 (9,0 %) av pasientene hadde tumor hvor analysen ikke kunne

gjenfinnes. Blant andre immunhistokjemiske analyser var 70,5 % CD34 positiv (21,8 % ikke angitt), 29,5 % var SMA-positiv (43,6 % ikke angitt) og 3,8 var desmin-positiv (42,3 % ikke angitt).

Mutasjonsanalyser [n(%)]	Hele kohorten	Preoperativ behandling	Postoperativ behandling	Residiv
<i>Kit</i> ekson 9	3 (3,8)	1 (9,1)	0 (0,0)	2 (18,2)
<i>Kit</i> ekson 11	43 (55,1)	7 (63,3)	11 (73,3)	7 (63,6)
<i>Kit</i> ekson 13	2 (2,6)	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>PDGFRA</i> ekson 14	2 (2,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>PDGFRA</i> ekson 18	7 (9,0)	2 (18,2)	1 (6,7)	1 (9,1)
<i>Kit/PDGFRA</i> -mutasjon ikke funnet [wild type]	5 (6,4)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)
Analyse ikke utført	16 (20,5)	0 (0,0)	2 (13,3)	1 (9,1)

Tabell 4: Mutasjonsanalyser av GIST

3.4 Kirurgisk behandling

Alle pasientene gjennomgikk primær operasjon for GIST. Ved gjennomgang av operativ metode ble 41 (52,6 %) pasienter operert med laparotomi, 28 (35,9 %) laparoskopisk, 8 (10,3 %) endoskopisk og 1 (1,3 %) hybrid. Reseksjonene var i 67 (85,9 %) tilfeller R0, 5 (6,4 %) R1 og 6 (7,7 %) fikk R2-reseksjon. Av de med R2-reseksjon hadde 5 (6,4 %) metastaser på diagnosetidspunktet. Totalt fikk 15 (19,2 %) komplikasjoner etter operasjon, hvorav én døde postoperativ grunnet multiorgansvikt. Syv pasienter (9,0 %) fikk sårinfeksjon eller dypere infeksjon, to pasienter (2,6 %) fikk drenert pleuravæske, og tre pasienter (3,8 %) hadde tumorruptur peroperativt. Gjennomsnittlig liggetid på sykehus var 7,7 dager (range 1,0-36,0 dager).

3.5 Tyrosin kinase-hemmer (TKI)

Etter preoperativ imatinib var det 10 av 11 pasienter som gjennomgikk kirurgi hvor det ble oppnådd R0-reseksjon, og 1 (9,1 %) med makroskopisk ufri rand (R2). Oppsummert i tabell 5. Gjennomsnittlig varighet av behandlingen var på 6,5 måneder. 8 (72,7 %) av pasientene ble vurdert som høyrisikopasienter. Ved evaluering av behandlingseffekt ble det oppdaget tumorprogresjon eller ingen tumorregresjon der det ble påvist *PDGFRA* ekson 18-mutasjon. RFO i denne gruppen var i gjennomsnitt på 36,6 måneder.

Antall	11
Varighet, måneder [gj.snitt(min-maks)]	6,5 (0,2-24,0)
Reseksjonsgrad primæroperasjon [n(%)]	
R0	10 (90,9)
R1	0 (0,0)
R2	1 (9,1)
Postoperativ risikovurdering [n(%)]	
Meget lav	0 (0,0)
Lav	2 (18,2)
Intermediær	1 (9,1)
Høy	8 (72,7)
Respons på preoperativ behandling [n(%)]	
Ingen respons/tumorprogresjon	3 (27,3)
Moderat respons	3 (27,3)
God respons	5 (45,5)
Residiv [n(%)]	
Ja	5 (45,5)
Nei	6 (54,5)
Residivfri overlevelse, måneder [gj.snitt(min-maks)]	36,6 (0,0-106,0)

Tabell 5: Pasienter behandlet med preoperativ behandling.

Postoperativ behandling ble tilbudt 15 (19,2 %) pasienter, se tabell 6. Primær R0-reseksjon ble gjennomført hos 12 (80,0 %) pasienter og tre (20,0 %) hadde R2-reseksjon. To av disse hadde fått preoperativ behandling med imatinib før operasjon. Gjennomsnittlig varighet av postoperativ imatinib var 28,5 måneder. Høy risikovurdering etter primæroperasjon ifølge modifiserte NIH-kriterier forelå hos 14 av 15 pasienter. Den hyppigste forekommende mutasjonstypen var *kit* ekson 11-mutasjon (73,3 %). 14 av 15 pasienter som fikk postoperativ behandling hadde høy risiko for residiv. 10 av disse forble residivfri i minst 5 år.

Gjennomsnittlige RFO var på 44,2 måneder.

Antall	15
Varighet, måneder [gj.snitt(min-maks)]	28,5 (0,5-69,0)
Reseksjonsgrad primæroperasjon [n(%)]	
R0	11 (73,3)
R1	1 (6,7)
R2	3 (20,0)
Postoperativ risikovurdering [n(%)]	
Meget lav	0 (0,0)
Lav	0 (0,0)
Intermediær	1 (6,7)
Høy	14 (93,3)
Residiv [n(%)]	
Ja	5 (33,3)
Nei	10 (66,7)
Residivfri overlevelse, måneder [gj.snitt(min-maks)]	44,4 (0,0-170)

Tabell 6: Pasienter behandlet med postoperativ behandling

3.6 Residiv

Av pasienter som var behandlet med R0- eller R1-reseksjon av primærtumor var det 11 (15,3 %) pasienter som fikk residiv. Tabell 7 viser kliniske og histopatologiske detaljer av pasienter med residiv. De fleste av pasientene med residiv hadde kombinasjonen av primærtumor lokalisert i ventrikkel og *kit* ekson 11 mutasjon (45,5 %). Tre pasienter (27,3 %) fikk lokalt residiv. Ved fjernmetastaser var lokalisasjon i lever dominerende (87,5 %), men kunne også gjenfinnes retroperitonealt (12,5 %) og til peritoneum (12,5 %). Seks pasienter (8,3 %) ble operert for sitt residiv/metastaser, fire fikk TKI (5,6 %) og én fikk kombinasjon kirurgi og TKI (1,4 %).

Gjennomsnittlig residivfri overlevelse var på 26,9 måneder. Fem år etter primæroperasjon var 7 (63,6 %) pasienter fortsatt i live, av disse var det 5 (71,4 %) pasienter med primærtumor i ventrikkel, én pasient med primærtumor i øsofagus og én i tynntarm.

Antall med residiv [n(%)]	11
R0	9 (81,8)
R1	2 (18,2)
Tid fra opr. til residiv, måneder [gj.snitt(min-maks)]	26,9 (8,5-80,0)
Total overlevelse, måneder [gj.snitt(min-maks)]	95,4 (22,0-213,0)
Primærtumors lokalisasjon [n(%)]	
Ventrikkel	7 (63,6)
Tynntarm	2 (18,2)
Colorektal	1 (9,1)
Øsofagus	1 (9,1)
Type residiv [n(%)]	
Lokalresidiv	3 (27,3)
Metastaser	5 (45,5)
Lokalresidiv + metastaser	3 (27,3)
Størrelse, cm [gj.snitt(min-maks)]	8,8 (2,0-21,0)
Mitoseindeks, per 50 HPF	
<5	4 (36,4)
5-10	0 (0,0)
>10	7 (63,6)
Modifiserte NIH-kriterier [n(%)]	
Meget lav	0 (0,0)
Lav	2 (18,2)
Intermediær	1 (9,1)
Høy	8 (72,7)
Preoperativ behandling før primæroperasjon [n(%)]	
Ja	4 (36,4)
Nei	7 (63,6)
Postoperativ behandling etter primæroperasjon [n(%)]	
Ja	2 (18,2)
Nei	9 (81,8)
Behandling av residiv [n(%)]	
Kirurgi	5 (45,5)
TKI-hemmer	4 (36,4)
Kirurgi + TKI-hemmer	1 (9,1)
Ingen	1 (9,1)

Tabell 7: Karakteristika av pasienter med residiv etter R0/R1-reseksjon

3.7 Overlevelse

For pasienter med kurativ reseksjon (n=72) var gjennomsnittlig oppfølgingstid 63 måneder fra primæroperasjon, med minste oppfølgingstid under én måned og lengste på 217 måneder.

Fem år etter primæroperasjon var total overlevelse 90,0 % i gruppen 1999-2004, 72,7 % i

gruppen 2005-2009 og 66,7 % i gruppen 2010-2014. Total overlevelse i relasjon til risikofaktorer er oppsummert i tabell 8.

Faktor	Antall	TO, måneder [gj.snitt (95 % CI)]	P-verdi ¹
Femårsintervaller			
1999-2004	14	52,0 (41,9-62,1)	0,678
2005-2009	12	46,8 (35,7-58,0)	
2010-2014	25	53,0 (47,6-58,4)	
Alder, år			
<60	18	57,4 (54,0-60,8)	0,087
≥60	33	47,9 (41,2-54,7)	
Kjønn			
Kvinner	21	55,6 (50,3-60,8)	0,109
Menn	30	48,3 (41,4-55,1)	
Residiv			
Ja	16	45,2 (35,6-54,8)	0,044
Nei	35	54,0 (49,1-59,0)	
Lokalisasjon			
Ventrikkel	38	51,8 (46,4-57,2)	0,220
Andre	13	49,9 (40,5-59,3)	
Størrelse, cm			
≤5,0	34	53,7 (49,1-58,3)	0,569
>5,0	17	46,5 (36,2-56,8)	
Mitoseindeks, per 50 HPF			
<5	27	55,6 (51,7-59,4)	0,285
≥5	24	46,4 (37,9-55,0)	

Tabell 8: Total fem års overlevelse (TO) av pasienter med GIST med komplett reseksjon i relasjon til risikofaktorer

¹Statistisk signifikant på 0,05 nivå

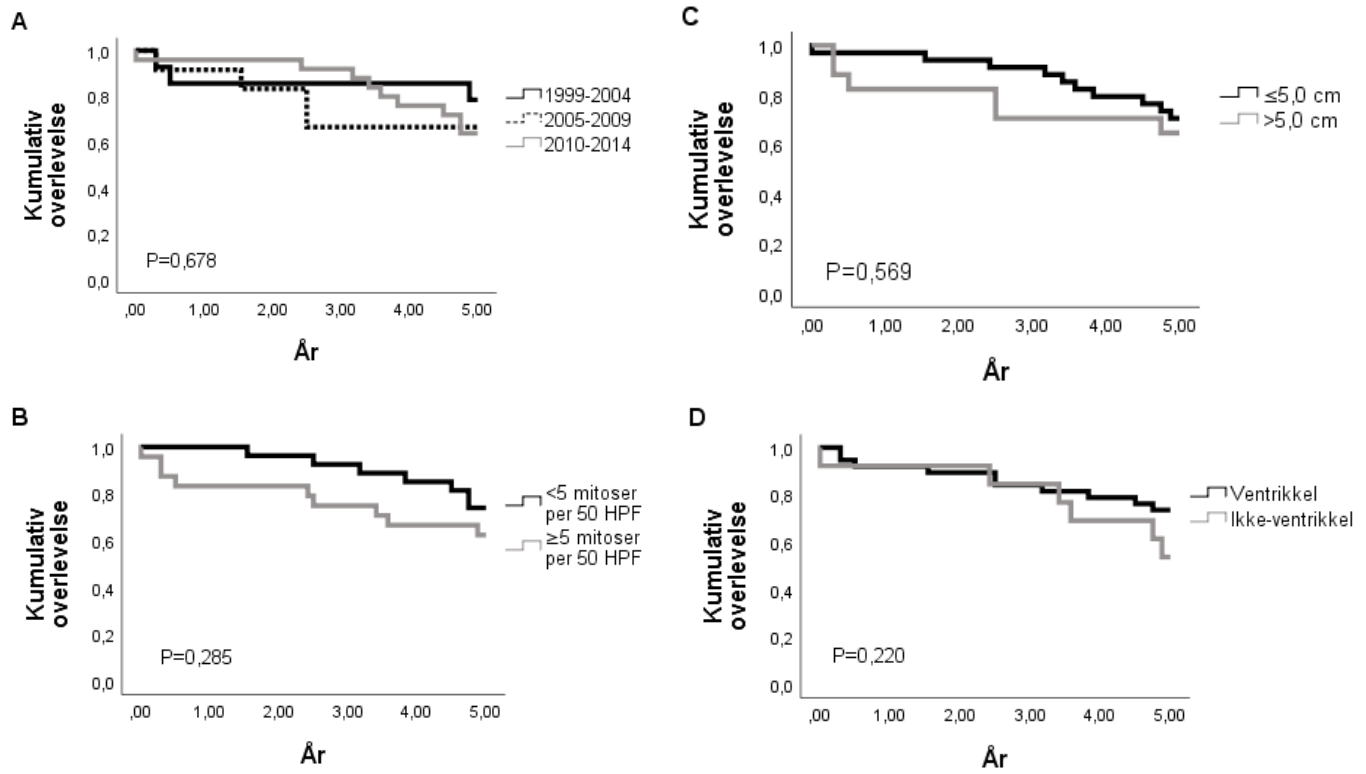
Residivfri overlevelse var i gjennomsnitt 80,9 måneder, og fem års residivfri overlevelse var 54,5 % for pasienter operert i 1999-2004, 72,7 % i pasientgruppen fra 2005-2009 og 65,2 % i pasientgruppen fra 2010-2014. Residivfri overlevelse i relasjon til risikofaktorer er oppsummert i tabell 9.

Faktor	Antall	RFO, måneder [gj.snitt (CI 95 %)]	P-verdi ¹
Femårsintervaller			
1999-2004	14	28,9 (14,6-43,3)	0,268
2005-2009	12	43,5 (30,1-56,9)	
2010-2014	25	47,2 (38,8-55,6)	
Alder, år			
<60	18	42,9 (31,8-43,0)	0,646
≥60	33	40,4 (31,8-49,1)	
Kjønn			
Kvinner	21	49,0 (40,1-57,8)	0,072
Menn	30	36,0 (26,5-45,4)	
Lokalisasjon			
Ventrikkel	38	44,3 (36,8-51,8)	0,096
Andre	13	32,6 (17,9-47,2)	
Størrelse, cm			
≤5,0	34	46,3 (38,8-53,8)	0,063
>5,0	17	31,3 (18,4-44,1)	
Mitoseindeks, per 50 HPF			
<5	27	51,6 (45,0-58,2)	0,014
≥5	24	29,8 (19,0-40,6)	

Tabell 9: Residivfri overlevelse (RFO) av pasienter med GIST med komplett reseksjon i relasjon til risikofaktorer

¹Statistisk signifikant på 0,05 nivå

I figur 5 ser man overlevelseskurver i henhold til årsintervaller, antall mitoser, størrelse på svulster og lokalisasjon ventrikkel og ikke-ventrikkel.



Figur 5: Estimer fem års total overlevelse ved GIST. (A) årstall for primæroperasjon, (B) antall mitoser per 50 HPF, (C) tumors diameter i cm, (D) lokalisasjon.

4 Diskusjon

Formålet med denne studien var å foreta en gjennomgang av kirurgisk erfaring ved UNN i behandling og oppfølging av pasienter med GIST, samt vurdering av tumorkarakteristika. Pasientdata er basert på patologirapporter de siste 20 årene innhentet fra patologisk avdeling ved UNN. Totalt 78 pasienter ble behandlet kirurgisk i tidsperioden. Dette har gitt en aldersjustert insidens for kirurgisk behandlet GIST i Troms og Finnmark på 21,9 per million per år i perioden 2015-2019. På tross av at dette tallet ikke kan direkte sammenlignes med total insidens av GIST, ser man at verdien er høyere enn angitt i andre insidensstudier i Europa. I Sverige, Nederland og Island er det angitt en total insidens på omkring 11-14,5 per million per år (7), og 6,5 per million per år i Vest Norge (50). Insidensen i denne studien ligger dog nært en studie gjort i Nord-Norge i perioden 1994-2003 på 19,0 per million per år (12). Alle pasienter med mistanke om GIST i Troms og Finnmark kommer til UNN Tromsø, sykehuset får dermed pasienter fra hele regionen til vurdering og behandling. Dette kan være en forklaring på den høye insidensen for kirurgisk behandlet GIST. Økt kunnskap og oppmerksomhet rundt diagnosen kan også forklare høyere målt insidens de siste ti årene. Korrigering for økende alder i den generelle befolkningen de siste årene er utført. Risikofaktorer som kan forklare økt insidens i regionen er ikke kjent (7, 8).

Vi fant at den vanligste lokalisasjon for primærtumor var ventrikkel (76,9 %), med metastaser vanligst til lever og/eller peritoneum. Hyppigst forekommende mutasjon var mutasjon i *kit* ekson 11 (55,1%). Dette samsvarer med andre studier gjort på denne pasientgruppen (8, 11, 13).

4.1 Tyrosin kinase-hemmer (TKI)

4.1.1 Preoperativ behandling

Etter anbefalinger skal preoperativ behandling brukes i minimum seks måneder for å redusere størrelsen på svulsten slik at operasjonen blir mindre omfattende (44). Indikasjon for preoperativ TKI er noe usikker og inkluderer for eksempel ikke størrelse av svulsten. Preoperativ behandling ble i denne studien gitt til 11 (14,1 %) pasienter, med en gjennomsnittlig behandlingsvarighet på 6,5 måneder (range 0,2-24,0 måneder). Årsak til at TKI-behandling ble avsluttet tidligere enn planlagt var blant annet at pasienten opplevde bivirkninger eller at behandlingen viste manglende effekt.

I dette datasettet hadde ti av de elleve pasientene primær svulst uten metastaser. R0-reseksjon ble oppnådd i alle disse ti tilfellene (90,9 %) med lokalisert svulst. Dette er sammenlignbart

med tall fra andre studier hvor R0-reseksjon for primært lokaliserte tumorer ble oppnådd i 89,2 % av tilfellene i en studie av Goh et al. (51) og i 83,2 % av tilfellene i en studie av Rutkowski et al. (44). Bruk av preoperativ imatinib er dermed viktig for å oppnå komplett reseksjon ved primært inoperable svulster, og også redusere risiko for postoperative komplikasjoner, som blant annet tumorruptur (44, 52).

Postoperativ risikovurdering viste at åtte av pasientene (72,7 %) hadde svulst med høy risiko for residiv. Fem pasienter (45,5 %) fikk residiv, hvor tre av disse var i høyrisikogruppe basert på modifiserte NIH-kriterier. 80,0 % av pasientene med residiv hadde kombinasjon av primærsvulst lokalisert i ventrikkel og delesjonsmutasjon i *kit* eksom 11. Disse svulstene er kjent for å være aggressive, men responderer også godt på imatinib (17). Kun én av disse pasientene fikk påfølgende postoperativ behandling.

Det ble ikke funnet en klar sammenheng mellom varighet av den preoperative behandlingen eller respons på behandling og om pasienten fikk residiv.

4.1.2 Postoperativ behandling

Postoperativ behandling ble tilbudt 15 pasienter (19,2 %), med en gjennomsnittlig varighet på 28,5 måneder (range 0,5-69,0 måneder). Den anbefalte varigheten av postoperativ behandling ved lokalisert svulst er i dag på tre år (8, 11, 28) og livslang ved metastaser (7, 14, 28). I denne studien er behandlingen dermed lavere enn anbefalt. Årsak til dette kan være at imatinib først ble godkjent som målrettet terapi ved inoperabel eller metastatisk GIST av FDA i 2001 (53), og var dermed ikke en behandlingsmulighet for pasientene inkludert i denne studien før dette. I tillegg var det i ettertid usikkerhet rundt optimal varighet av postoperativ TKI-behandling, og det ble testet 12 måneders bruk med god effekt på svulsten, men påfølgende tendens til residiv når imatinib ble seponert (42). En RCT-studie publisert av Joensuu et al. i 2012 foreslo 36 måneders bruk av postoperativ imatinib, hvor det ble demonstrert signifikant bedring av RFO ved 36 måneders administrering mot 12 måneder, med femårs RFO på henholdsvis 65,6 % og 47,9 % (43). Økt kunnskap og erfaring med bruk av imatinib ved behandling av GIST kan ha ført til mindre restriktiv bruk det siste tiåret sammenlignet med tidligere på 2000-tallet.

Ut fra modifiserte NIH-kriterier var 14 av pasientene (93,3 %) i høy risikogruppe for residiv. R0-reseksjon ble oppnådd i samtlige tilfeller med lokalisert svulst uten metastaser på diagnosetidspunktet (73,3 %). Residiv ble registrert hos fem pasienter (33,3 %) som fikk postoperativ behandling, hvor én pasient med primær R0-reseksjon fikk residiv. Blant

pasientene som fikk residiv hadde samtlige >10 mitoser per 50 HPF. Mitosetall er en kjent uavhengig risikofaktor for residiv og svulster med høyt mitosetall er kandidater for postoperativ terapi (37). Det ble også observert at fire av fem som fikk residiv mottok postoperativ imatinib i under tre år. Studier viser bedre RFO ved bruk av imatinib i tre år sammenlignet med ettårig bruk (43).

Total RFO i gruppen som fikk postoperativ behandling var på 44,4 måneder. Dette viser en høyere RFO for pasienter som mottok postoperativ imatinib sammenlignet med gruppen som mottok preoperativ imatinib, som hadde en RFO på 36,6 måneder. Det var også en relativt lavere total prosentandel som fikk residiv i denne gruppen enn for de som fikk preoperativ TKI, henholdsvis 33,3 % og 45,5 %. Bruk av postoperativ terapi i behandling av pasienter i høy risikogruppe for residiv har vist å ha en gunstig effekt på RFO (44, 45).

4.2 Residiv

Eneste kurative behandling for GIST er kirurgi. På tross av komplett reseksjon vil det fortsatt være omtrent 40 % som får residiv av sykdom (11, 37, 41). I vårt materiale ble 72 (92,3 %) pasienter operert med primær komplett reseksjon (R0/R1), med en gjennomsnittlig RFO på 80,9 måneder. Av de 72 pasientene fikk 11 (15,3 %) pasienter residiv. Residivandelen var dermed betydelig lavere i denne studien enn det som er rapportert i andre studier (11, 37, 41).

I en stor studie som inkluderte 2500 pasienter (19) var 56 % av primærtumorer lokalisert til ventrikkel, og hele 32 % var lokalisert til tynntarm inkludert duodenum. Videre var over 50 % større enn fem cm i diameter. I vår studie var 77% lokalisert til ventrikkel, mens størrelse var nærmere seks cm i gjennomsnitt. Det store samlematerialet hadde etter fem år RFO på 70 %, etter 10 år på 63 % (19). En må trolig konkludere med at forskjellen i residivfrekvens skyldes først og fremst skjevfordeling i lokalisasjon i det GIST med utgangspunkt i tynntarm har dårligere prognose enn GIST med utgangspunkt i ventrikkel.

I et japansk materiale på 712 pasienter (37) var grunnlaget mer likt vårt med 77 % lokalisert til ventrikkel, 16 % til tynntarm og bare 25 % større enn 5 cm i diameter. Her var 5 års RFO 82 % mens 10 års RFO var 78 %,

Pasienter som gjennomgår tumorrupitur anbefales å starte opp på postoperativ behandling for å redusere risiko for residiv ved spredning av tumorceller intraabdominalt (28, 39). I dette datasettet var det tre pasienter som gjennomgikk tumorrupitur peroperativt. Kun én av disse fikk postoperativ imatinib. Mutasjonsanalyser gjort av disse tre viste at to pasienter, inkludert pasienten som fikk behandling, hadde delesjonsmutasjon i *kit* ekson 11 og én hadde

mutasjonsanalyser som ikke kunne gjenfinnes. Svulster med mutasjon i *kit* ekson 11 responderer normalt godt på imatinib (17). Pasienten som fikk postoperativ TKI hadde delesjonsmutasjon 557 i *kit* ekson 11 med tumor lokalisert colorektalt. GIST med delesjonsmutasjon 557 og 558 i *kit* ekson 11 og lokalisasjon i ventrikkel har ofte et aggressivt forløp med høy risiko for ruptur uavhengig av størrelse (40). Det er dermed anbefalt at pasienter som har tumor med disse spesifikke mutasjonene og tumor >10 cm mottar preoperativ behandling (40). Pasienten i denne studien hadde en tumor på størrelse på 3,3 cm og mottak ikke preoperativ behandling. Under oppfølging av disse tre pasientene var det ingen som fikk residiv. De hadde en gjennomsnittlig TO på 77,2 måneder. Alle pasientene gjennomgikk primær R0-reseksjon.

4.3 Overlevelse

Residivfri overlevelse var i gjennomsnitt 80,9 måneder, og fem års residivfri overlevelse var 54,5 % for pasienter operert i 1999-2004, 72,7 % i pasientgruppen fra 2005-2009 og 65,2 % i pasientgruppen fra 2010-2014. Dette er sammenlignbare tall med andre studier som anslår fem års residivfri overlevelse ved primært lokaliserte svulster på 70 % (54). Mitosetall, størrelse på svulsten, lokalisasjon og tumorruptur regnes som uavhengige prognostiske faktorer ved GIST (7, 36, 55). Blant pasienter som gjennomgikk komplett reseksjon (R0- og R1-reseksjon) fant vi signifikant bedre RFO på 51,6 måneder for pasienter med <5 mitoser per 50 HPF mot 29,8 måneder for pasienter med ≥ 5 mitoser ($p=0,014$). Det ble også funnet bedre RFO for pasienter med primærtumor lokalisert til ventrikkel framfor andre lokalisasjoner og for pasienter med tumorstørrelse ≤ 5 cm (hhv. $p=0,096$, $p=0,063$). Dette stemmer overens med andre studier (36, 55).

4.4 Styrker og begrensninger

En av studiens styrker er at pasientene som ble inkludert i studien ble behandlet på samme sykehus, og dermed har blitt vurdert og behandlet av et begrenset antall helsepersonell. Dette reduserer risiko for brukervariasjon i risikoanalysering av svulsten, og øker sannsynlighet for standardisert vurdering av indikasjon for behandling, valg av type og varighet av behandlingen, samt oppfølging av pasientene.

Det finnes begrensninger i studiets design hvor all data ble samlet inn retrospektivt. Oppfølgingstida for pasienten operert i perioden 2014-2019 ble for kort til å tilstrekkelig vurdere overlevelse etter fem år. Overlevelsestatistikk ble dermed ikke utført på hele kohorten.

5 Konklusjon

Bedre overlevelse sees hos pasienter med små svulster under fem cm lokalisert i ventrikkel og med under fem mitoser per 50 HPF. Kirurgi er den eneste kurative behandling for GIST.

Preoperativ behandling med TKI er gunstig med tanke på å oppnå komplett reseksjon for enkelte av svulstene. Postoperativ behandling med TKI er spesielt gunstig hos pasienter med høy risiko for residiv, og behandling burde foregå over minst tre år.

Det er behov for videre forskning innenfor behandling av GIST. Det er enda ikke etablerte kriterier for hvilke pasienter som skal inkluderes i preoperativt behandlingsregime. Det er også behov for videre vurdering av optimal dose og varighet av postoperativ behandling.

6 Referanseliste

1. JYC H. Epidemiology and Etiology of Sarcomas Surg Clin North Am. 2016;96(5):901-14.
2. Ducimetiere F LA, Ranchere-Vince D, Decouvelaere AV, Peoc'h M, Istier L, Chalabreysse P, Muller C, Alberti L, Bringuier PP, Scoazec JY, Schott AM, Bergeron C, Cellier D, Blay JY, Ray-Coquard I. Incidence of Sarcoma Histotypes and Molecular Subtypes in a Prosective Epidemiological Study with Central Pathology Review and Molecular Testing PLoS ONE. 2011;6(8):1-14.
3. Stiller CA TA, Serraino D, Rossi S, Navarro C, Chirlaque MD, Casali PG, The RAEWCARE Working Group. Descriptive epidemiology of sarcomas in Europe: Report from the RARECARE project. Eur J Cancer. 2013;49(3):684-95.
4. Søreide K SO, Søreide JA, Giljaca VA, Jureckova A, Bulusu VR. Global epidemiology of gastrointestinal stromal tumours (GIST): A systematic review of population-based cohort studies. The International Journal of Cancer Epidemiology, Detection, and Prevention. 2015(40):39-46.
5. Miettinen M S-RM, Lasota J. Gastrointestinal Stromal Tumors: Recent Advances in Understanding of Their Biology. Hum Pathol. 1999;30(10):1213-20.
6. Kindblom LG RH, Aldenborg F, Meis-Kindblom JM. Gastrointestinal Pacemaker Cell Tumor (GIPACT). Gastrointestinal Stromal Tumors Show Phenotypic Characteristics of the Interstitial Cells of Cajal. Am J Pathol. 1998;152(5):1259-69.
7. Steigen SE ET. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): a review. APMIS. 2009;117(2):73-86.
8. Joensuu H HP, Corless CL Gastrointestinal stromal tumour Lancet 2013;382:973-83.
9. Sircar K HB, Huizinga J, Chorneyko K, Berezin I, Riddell R. Interstitial Cells of Cajal as Precursors of Gastrointestinal Stromal Tumors Am J Surg Pathol. 1999;23(4):377-89.
10. Corless CL BC, Heinrich MC. Gastrointestinal stromal tumours: origin and molecular oncology Nat Rev Cancer. 2011 11:865-77.
11. Joensuu H RP, Nishida T, Steigen SE, Brabec P, Plank L, Nilsson B, Braconi C, Bordoni A, Magnusson MK, Sufliarsky J, Federico M, Jonasson JG, Hostein I, Bringuier PP, Emilie JF. KIT and PDGFRA Mutations and the Risk of GI Stromal Tumor Recurrence. J Clin Oncol. 2015;33(6):634-42.
12. Steigen SE ET. Trends in incidence and survival of mesenchymal neoplasm of the digestive tract within a defined population of Northern Norway. APMIS. 2006;114(3):192-200.
13. Miettinen M LJ. Gastrointestinal Stromal Tumors: Review on Morphology, Molecular Pathology, Prognosis, and Differential Diagnosis Ach Pathol Lab Med 2006;130(10):1466-78.
14. Rubin BP HM, Corless CL. Gastrointestinal stromal tumour Lancet 2007;369:1731-41.
15. Miettinen M LJ. Histopathology of Gastrointestinal Stromal Tumor. J Surg Oncol. 2011 104:865-73.
16. Steigen SE ET. Gastrointestinal stromal tumor. Tidsskr Nor Lægeforen. 2003;9:1191-3.
17. Lasota J MM. Clinical Significance of oncogenic KIT and PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumours. Histopathology. 2008;53:245-66.
18. Kawanowa K SY, Sakurai S, Hishima T, Iwasaki Y, Saito K, Hosoya Y, Nakajima T, Funata N. High incidence of microscopic gastrointestinal stromal tumors in the stomach. Hum Pathol. 2006;37:1527-35.

19. Joensuu H VA, Riihimäki J, Nishida T, Steigen SE, Brabec P, Plank L, Nilsson B, Cirilli C, Braconi C, Bordoni A, Magnusson M, Linke Z, Sufliarsky J, Federico M, Jonasson JG, Tos APD, Rutkowski P. Risk of recurrence of gastrointestinal stromal tumour after surgery: an analysis of pooled population-based cohorts. . *Lancet Oncol.* 2012;13:265-74.
20. Ghanem N AC, Furtwängler A, Winterer J, Schäfer O, Springer O, Kotter E, Langer M. Computed tomography in gastrointestinal stromal tumors. *Eur Radiol.* 2003;13:1669-78.
21. Kingham PT DR. Multidisciplinary Treatment of Gastrointestinal Stromal Tumors 2009(89):217-33.
22. I. H. Toward a more individualised treatment of patients with gastrointestinal stromal tumour Oslo: University of Oslo; 2018.
23. H Al-Thani AE-M, KI Rasul, M Al-Sulati, J El-Mabrok, K Hajaji, H Elgohary, AH Tabeb. Clinical presentation, management and outcomes of gastrointestinal stromal tumors. *International Journal of Surgery.* 2014;12:1127-33.
24. Sepe PS MB, Pitman MB, Saltzman JR, Brugge WR. EUS-guided FNA for the diagnosis of GI stromal cell tumors: sensitivity and cytologic yield *Gastrointest Endosc.* 2009;70(2):254-61.
25. Fletcher C BJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, Miettinen M, O'Leary TJ, Remotti H, Rubin BP, Shmookler B, Sobin LH, Weiss SW. Diagnosis of Gastrointestinal Stromal Tumors: A Consensus Approach 2002;10:81-9.
26. Poveda A MX, Lopez-Guerrero JA, Cubedo R, Martinez V, Romero I, Serrano C, Valverde C, Martin-Broto GEIS guidlines guidlines for gastrointestinal sarcomas (GIST) *Cancer Treat Rev.* 2017;55:107-19.
27. Eriksson M RP, Hall KS, Schütte J, Cameron S, Hohenberger P, Bauer S, Leinonen , Reichardt A, Davis MR, Alvegård T, Joensuu H. Needle biopsy through the abdominal wall for the diagnosis of gastrointestinal stromal tumour - DOes it increase the risk for tumour cell seeding and recurrence? *European Journal of Cancer.* 2016;59:128-33.
28. Group ESNW. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology* 2014;25(3):v174-v7.
29. Steigen SE ET, Wasag B, Lasota J, Miettinen M. Mutations in gastrointestinal stromal tumors - a population-based study from Northern Norway. *APMIS.* 2007;115:289-98.
30. Miettinen M LJ. Gastrointestinal stromal tumors: Pathology and prognosis at different sites *Seminars in Diagnostic Pathology* 2006;23:70-83.
31. Duensing A MF, McConarty B, Joseph NE, Panigrahy D, Singer S, Fletcher CDM, Demetri GD, Fletcher JA Mechanisms of oncogenic KIT signal transduction in primary gastrointestinal stromal tumors (GISTs). *Oncogene.* 2004;23:3999-4006.
32. West RB CC, Chen X, Rubin BP, Subramanian S, Montgomery K, Zhu S, Ball CA, Nielsen TO, Patel R, Goldblum JR, Brown PO, Heinrich MC, Rijn M. The Novel Marker, DOG1, Is Expressed Ubiquitously in Gastrointestinal Stromal Tumors Irrespective of KIT or PDGFRA Mutation Status. *Am J Pathol.* 2004;165(1):107-13.
33. Hwang DG QX, Hornick JL. DOG1 Antibody Is a Highly Sensitive and Spesific Marker for Gastrointestinal Stromal Tumors in Cytology Cell Blocks. *Am J Clin Pathol.* 2011;135(3):448-53.
34. Gomez-Pinilla PJ GS, Bardsley MR, Lorincz A, Pozo MJ, Pasricha PJ, Van de Rijn M, West RB, Sarr MG, Kendrick ML, Cima RR, Dozois EJ, Larson DW, Ordog T, Farrugia G. Ano1 is a selective marker of interstitial cells of Cajal in the human and mouse gastrointestinal tract *Am j Physiol Gastrontest Liver Physiol.* 2009;296(6):G1370-81.

35. Liegl B HJ, Corless CL, Fletcher CD. Monoclonal antibody DOG1.1 shows higher sensitivity than KIT in the diagnosis of gastrointestinal stromal tumors, including unusual subtypes. *Am J Surg Pathol.* 2009;33(3):437-46.
36. H. J. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor *Human Pathology.* 2008;39:1411-9.
37. Yanagimoto Y TT, Muguruma K, Toyokawa T, Kusanagi H, Omori T, Masuzawa T, Tanaka K, Hirota S, Nishida T. Re-appraisal of risk classification for primary gastrointestinal stromal tumors (GISTs) after complete resection: indications for adjuvant therapy. *Gastric cancer* 2015;18:426-33.
38. Al-Kalaawy M E-ZM, Mostafa A, Al-Kalaawy A, El-Sebae H. Gastrointestinal stromal tumores (GISTs), 10-year experience: Patterns of failure and prognostic factors for survival of 127 patients. . *J Egypt Natl Canc Inst.* 2012;24:31-9.
39. Hølmekjakk T HI, Bjerkehagen B, Stoldt S, Bruland ØS, Hall KS, Boye K. Recurrence-Free Survival After Resection of Gastric Gastrointestinal Stromal Tumors Classified According to a Strict Definition of Tumor Rupture: A Population-Based Study. *Ann Surg Oncol.* 2018;25(5):1133-9.
40. Boye K BJ, Hompland I, Bruland ØS, Stoldt S, Hall KS, Bjerkehagen B, Hølmekjakk T. Genotype and risk of tumour rupture in gastrointestinal stromal tumour *British Journal of Surgery Society Ltd.* 2018;105(2):169-75.
41. Gervaz P HO, Morel P Surgical managment of gastrointestinal stromal tumours *British Journal of Surgery.* 2009;96:567-78.
42. DeMatteo RP BK, Antonescu CR, Maki RG, Pisters PWT, Demetri GD, Blackstein ME, Blanke CD, von Mehren M, Brennan MF, Patel S, McCarter MD, Polikoff JA, Tan BR, Owzar K. Adjuant imatinib mesylate after resection of localised primary gastrointestinal stromal tumours: a randomised, double-blinded, placebo-controlled trial. *Lancet Digit Health.* 2009;373(9669):1097-104.
43. Joensuu H EM, Hall KS, Hartmann JT, Pink D, Schütte J, Ramadori G, Hohenberger P, Duyster J, Al-Batran SE, Schlemmer M, Bauer S, Wardelman E, Sarlomo-Rikala M, Nilsson B, Sihto H, Monge OR, Bono P, Kallio R, Vehtari A, Leininenn M, Alvegård T, Reichardt P. One vs Three Years of Adjuvant Imatinib for Operable Gastrointestinal Stromal Tumor *JAMA Netw Open.* 2012;307(12):1265-72.
44. Rutkowski P GA, Hohenberger P, Bonvalot S, Schöffski P, Bauer S, Fumagalli E, Nyckowki P, Nguyen BP, Kerst JM, Fiore M, Bylina E, Hoiczuk M, Cats A, Casali PG, Cesne A, Treckmann J, Stoeckle E, de Wilt JHW, Sleijfer S, Tielen R, van der Graaf W, Verhoef C, van Coevorden F. Neoadjuvant Imatinib in Locally Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST): The EORTC STBSG Experience. *Ann Surg Oncol.* 2013;20:2937-43.
45. Hompland I BØ, Hølmekjakk T, Poulsen JP, Stoldt S, Hall KS, Boye K. Prediction of long-term survival in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor: analysis of a large, single-institution cohort. *ACTA oncologica* 2017;56(10):1317-23.
46. Hompland I BØ. Can Imatinib Be Safely Withdrawn in Patients with Surgically Resected Metastatic GIST? . *Anticancer research.* 2015;35:5759-66.
47. Hompland I BØ, Ubhayasekhara K, Bergquist J, Boye K. Clinical implications of repeated drug monitoring of imatinib in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumour. *Clinical sarcoma research.* 2016;6(21).
48. Avapritinib Approved for GIST Subgroup. *Clin Cancer Res.* 2020.
49. R V. Fourth-Line Treatment Approved For Gastrointestinal Tumor. *JAMA Netw Open.* 2020;323(23):2364.

50. Sandvik OM SK, Kvaløy JT, Gudlaugsson E, Søreide JA Epidemiology of gastrointestinal stromal tumours: Single-institution experience and clinical presentation over three decades. *Cancer Epidemiol.* 2011;35:515-20.
51. Goh BKP CP, Chuah KL, Yap WM, Wong WK. Pathologic, radiologic and PET scan response of gastrointestinal stromal tumors after neoadjuvant treatment with imatinib mesylate. *Eur J Surg Oncol.* 2006;32(9):961-3.
52. Eisenberg BL TJ. Adjuvant and neoadjuvant imatinib therapy: current role in the management of gastrointestinal stromal tumors. *Int J Cancer.* 2011;129(11):2533-42.
53. Dagher R CM, Williams G, Rothmann M, Gobburu J, Robbie G, Rahman A, Chen G, Staten A, Griebel D, Pazdur R. Approval Summary: Imatinib Mesylate in the Treatment of Metastatic and/or Unresectable Malignant Gastrointestinal Stromal Tumors. *CLin Cancer Res.* 2002;8(10):3034-8.
54. Hompland I HT, Boye K, Stoldt S, Bjerkhagen B, Berner JM, Wiedwang AM, Revheim ME, Poulsen JP, Hall KS, Bruland ØS. Multimodal kreftbehandling av gastrointestinal stromal tumor. *Tidsskr Nor Lægeforen [Internet].* 2018.
55. Rutkowski P NZ, Michej W, Debiec-Rychter M, Wozniak A, Limon J, Siedlecki J, Grzesiakowska U, Kakol M, Ousch C, Polkowski M, Gluzek S, Zurawski Z, Ruka W. Risk Criteria and Prognostic Factors for Predicting Recurrences After Resection of Primary Gastrointestinal Stromal Tumor *Annals of surgical oncology* 2007;14(7):2018-27.

7 Vedlegg

7.1 Kunnskapsevaluering av artikkel (GRADE) 1

Referanse: Joensuu H, Rutkowski P, Nishida T, Steigen SE, Brabec P, Plank L, et.al. KIT and PDGFRA Mutations and the Risk of GI Stromal Tumor Recurrence.			Studiedesign: Pasientserie
			Grade - kvalitet Low
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
Mutert KIT og PDGFRA er drivere av GIST-onkogenese, men klinisk signifikans av deres enkeltmutasjoner er ikke kjent fullstendig.	Populasjonsbaserte pasientserier av GIST publisert i perioden 1. januar 2000 til 1. januar 2010, ble identifisert fra elektroniske medisinske litteraturlister. For å redusere risiko for seleksjonsbias ble det bestemt at alle serier skulle bestå av all GIST diagnostisert innen et bestemt geografisk område og tidsperiode. 10 serier ble identifisert som inneholdt 2560 pasienter, hvor 1625 hadde tilgjengelig informasjon om residivfri overlevelse (RFS). Alle hadde operabel GIST uten oppdaget metastaser på diagnosetidspunktet. Pasienter med multiple eller residiverende GIST ble ekskludert. Alle pasienter fikk gjennomført makroskopisk komplett kirurgi, og ingen fikk adjuvant eller neoadjuvant systemisk behandling. Tumorene skulle ha morfologi som overensstemte med GIST, og som var positiv for CD117 ved immunhistokjemi. Mutasjonsanalyse var utført i 1091 av de 2560 tumorene. Av disse var data om mutert gen og ekson tilgjengelig hos 144 pasienter.	Pasienter med PDGFRA-mutasjon og de med wild type tumor hadde lavere risiko for residiv enn pasienter med KIT-mutasjon (PDGFRA: HR 0,34; CI 95% 0,16-0,73; p=0,004; wild type: HR 0,52. CI 95% 0,35-0,76; p<0,001). PDGFRA-tumorer hadde ofte lavere mitosetall (median, to vs. fire per 50 HPF, p<0,001) og var også oftere gastriske (88,0% vs 54,7%, p<0,001). 59,4% av KIT ekson 11-muterte tumorer var lokalisert i ventrikkel (p<0,001). De fleste single KIT-mutasjoner ble funnet i ekson 11, 97,3%. De fleste av disse var delesjoner (43,8%) etterfulgt av substitusjoner (30,6%). KIT-mutasjon hadde en uavhengig ugunstig effekt på RFS (p=0,011; HR 1,89; CI 95% 1,15-3,08), men mitosetall, størrelse og gastrisk lokalisasjon var sterkere prognostiske faktorer hver for seg (mitosetall: HR 1,108; CI 95% 1,015-1,022; størrelse HR 1,10; CI 95% 1,07-1,12; gastrisk lokalisasjon HR 0,45; CI 95% 0,33-0,62; hver p<0,001). Pasienter med identisk mutasjon hadde stor variasjon i utfall avhengig av standard prognostiske faktorer, først og fremst mitosetall.	Sjekkliste: <ul style="list-style-type: none"> • Er formålet klart formulert? Ja. • Var studien basert på et tilfeldig utvalg fra en egnet pasientgruppe? (seleksjons bias)* Pasientene ble selektert ut fra pasientserier i elektroniske litteraturlister. Denne metoden gir mulighet for seleksjonsbias. De angir at de, for å redusere bias, valgte ut serier som besto av alle GIST diagnostisert i et definert geografisk område og tidsperiode. Studien inneholder også en pasientserie fra Frankrike. Det er ikke angitt pasientgruppen i denne serien. • Var inklusjonskriteriene klart definert?* Ja. Pasienter operert for lokal GIST uten å ha fått adjuvant eller neoadjuvant systemisk behandling. • Var alle pasientene i samme stadium av sykdommen?* Ja. • Var responseraten høy nok? * Frafallsanal.? Ja. Mutasjonsanalyse var tilgjengelig hos 1505 pasienter. • Ble det brukt objektive kriterier for å vurdere/validere endepunktene? (Classifc. Bias) Endepunktet var RFS. Altså dato for påvist residiv. • Er prognostiske/konfunderende faktorer beskrevet/tatt hensyn til i design/anal? Ja, andre prognostiske faktorer er tatt inn i evaluering. • Var registreringer prospektiv? Ja • Var oppfølgingen lang nok? Ja. • Var oppfølgingen tilstrekkelig for å nå endepunktene? (attrition/follow-up bias) Ja. Oppfølgingen var lang nok til at man kunne utregne 5 års RFS. • Stoler du på resultatene? Ja • Kan resultatene overføres til praksis? Geografisk område er ikke oppgitt. Det er gjort en bred datainnsamling over flere land. Kan overføres til praksis. Understøttes også av andre studier. • Annen litteratur som støtter resultatene? Ja. <p>Hva diskuterer forfatterne som:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Styrke En av de største mutasjonsanalysene av GIST som er rapportert. • Svakhet Populasjonsbasert data ble samlet inn for å unngå seleksjonsbias, men det er noe heterogenitet i de prognostiske faktorene mellom serien, og tumormutasjonsanalyse var bare tilgjengelig i 49,1% av 3067 pasienter. De fant ingen seleksjonsbias i de prognostiske faktorene, men det kan heller ikke utelukkes. Noen mutasjoner kan ha gått tapt, og eksoner hvor mutasjoner skjer sjeldnere har ikke blitt sekvensert, som kan ha påvirket tallene på GIST uten mutasjonsanalyse utført. Data om tumorruptur var ikke tilgjengelig og ble dermed ikke tatt stilling til.
Konklusjon			
GIST med identisk KIT- eller PDGFRA-mutasjon kan ha stor variasjon i risiko for residiv. De fleste med PDGFRA-mutasjon og de med KIT ekson 11 duplikasjonsmutasjon eller delesjon av et kodon har bedre residivfri overlevelse ved kirurgi alene og er som regel ikke kandidater for adjuvant behandling. Standard faktorer er fortsatt sterkere prognostiske faktorer.			
Land			
Ikke spesifisert. Data innhentet fra flere forskjellige land.			
År data innsamling			
2000-2010			
	Statistiske metoder RFS ble kalkulert fra dato for kirurgi eller dato for histologisk diagnostisering til dato for første tumorresidiv. Pasienter som var i live ble sensurert ved datasamling, og de som døde ble sensurert ved dato for død. Overlevelse ble beregnet ved bruk av Kaplan-Meier life-table-metode og log-rank-test. HR og CI ble kalkulert ved bruk av Cox modell, og prognostiske faktorer ble sammenlignet ved bruk av Cox proportional hazard modell. Frekvenstabell ble analysert ved bruk av χ^2 -test. Kontinuerlig distribusjon mellom grupper ble sammenlignet med Mann-Whitney U-test eller Kurskall-Wallis-test. Data ble analysert ved bruk av SPSS versjon 17.0.		

7.2 Kunnskapsevaluering av artikkel (GRADE) 2

Referanse: Hompland I, Bruland OS, Holmebakk T, Poulsen JP, Stoldt S, Hall KS, Boye K. Prediction of long-term survival in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor: analysis of a large, single-institution cohort.			Studiedesign: Pasientserie
Formål			Grade- kvalitét Lav
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
<p>Forsøke å identifisere faktorer som er assosiert med langsiktig overlevelse hos GIST-pasienter som går på imatinib, for å kunne forbedre predikasjon av overlevelse, og dermed også kliniske avgjørelser.</p> <p>Konklusjon</p> <p>Oligometastatisk sykdom (OMD) var en sterk prognostisk faktor hos pasienter med metastatisk sykdom. Pasienter med OMD hadde likt utfall som pasienter med høy-risiko lokalisert tumor, og burde derfor ansees som en egen separat kategori blant pasienter med metastatisk sykdom.</p> <p>Land</p> <p>Norge</p> <p>År data innsamling</p> <p>1995-2013</p>	<p>133 pasienter diagnostisert med metastatisk GIST i perioden 1. januar 1995 til 1. januar 2013 ble identifisert fra databasen til Sarkomgruppen ved Radiumhospitalet, Oslo. Diagnosen ble verifisert av patolog basert på offisielle anbefalinger fra WHO. Alle tumorer var enten positiv for CD117 (KIT) ved immunhistokjemi og/eller hadde mutasjon i KIT-gen. Metastatisk GIST ble definert som metastase til lever, intraperitonealt eller andre organer. 18 pasienter ble ekskludert fordi: diagnose og død inntraff før oppstart med imatinib; kirurgisk behandlet ved Radiumhospitalet, men medisinsk oppfølging utført ved andre sarkomsentre; metastatisk GIST avkrefret på senere tidspunkt. Totalt satt man igjen med 115 pasienter med metastatisk GIST.</p> <p>Data ble uthentet fra sarkomdatabasen og supplementert med retrospektiv gjennomgang av journaler.</p> <p>Antall metastaser og størrelse av største tumor ble klassifisert retrospektivt. OMD ble klassifisert som ≤ 3 tumorer oppdaget på CT ved oppstart av systemisk behandling. Polymetastatisk sykdom (PMD) ble definert som ≥ 4 tumorer på CT ved oppstart av systemisk behandling.</p> <p>Statistiske metoder: Kaplan-Meier med log-rank-test for kategorisk sammenligning og Cox regresjonsmodell for kontinuerlige variabler. SPSS versjon 21.0 ble brukt.</p> <p>Total overlevelse (OS) ble kalkulert fra dato for diagnose av metastatisk sykdom til dato for død (uansett årsak), eller 1. januar 2016 for de som fortsatt var i live.</p> <p>Chi-squared-test, Fisher's exact test eller t-test ble brukt for å sammenligne grupper (OMD vs. PMD).</p>	<p>Median total overlevelse (OS) var 6,9 år (CI: 5,6-8,3). Etter median oppfølging på 9,0 år var 52 pasienter (43%) fortsatt i live. Av de 63 pasientene som ble registrert som død, døde 57 av metastatisk GIST, og 6 døde av ukjent årsak. Følgende faktorer var assosiert med lengre OS: god baseline funksjonsnivå (ECOG status ≤ 1), alder under median (64 år), OMD, liten diamanter på største tumor (< 5 cm), kirurgi utført ved metastatisk sykdom, kirurgi utført på primærtumor, normal baseline Hb-nivå ($\geq 11,0$ g/100 mL, normal baseline albumin-nivå (≥ 35 g/L), normal antall neutrofile ved baseline ($\leq 5,0 \times 10^9/l$). Pasienter med OMD hadde 5- og 10-års OS på hhv 89% og 71%, sammenlignet med 38% og 20% for pasienter med PMD (p<0,001) OMD-gruppa besto av 12 pasienter som gjennomgikk total reseksjon før oppstart av systemisk behandling. Det var ingen forskjell i OS mellom pasienter med komplett reseksjon og pasienter med 1-3 metastaser (p=0,38.) OS var lik for pasienter med 4-5 metastaser sammenlignet med pasienter med ≥ 6 metastaser (p=0,38). Analyser ble utført for kjønn, alder, baseline funksjonsnivå, baseline Hb-nivå, baseline albumin-nivå, antall neutrofile ved baseline, største tumordiameter og OMD/PMD som kontrollvariabler. Variablene som var signifikant assosiert med lengre OS var OMD (p<0,001; HR 6,8; CI 98% 2,6-17,8), liten diameter av største tumor (p=0,040; HR 1,8; CI 95% 1,0-3,2), samt god baseline funksjonsnivå (p<0,001; HR 11,4; CI 95% 4,9-26,6).</p>	<p>Sjekkliste:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Er formålet klart formulert? Ja. Formålet er klart formulert. • Var studien basert på et tilfeldig utvalg fra en egnet pasientgruppe? (seleksjons bias)* Ja. Studien er basert på et utvalg av pasienter hentet fra databasen til Sarkomgruppa ved Radiumhospitalet. Her er alle med den aktuelle diagnosen som har blitt behandlet der registrert. De er den største sarkomgruppa i landet, som behandler 80% av sarkomene i landet. • Var inklusjonskriteriene klart definert?* Ja. Det kom tydelig fram. Pasienter med metastatisk GIST som startet opp med systemisk behandling. • Var alle pasientene i samme stadium av sykdommen?* Ja. Det var et inklusjonskriterium at pasientene hadde metastatisk sykdom. • Var responseraten høy nok? * Frafallsanal.? Ja. 115 pasienter ble inkludert, fra totalt 133 pasienter som var diagnostisert med metastatisk GIST i den aktuelle perioden. Det var ingen frafall i gruppa. • Ble det brukt objektive kriterier for å vurdere/validere endepunktene? (Classifc. Bias) Ja. Endepunktet for studien var død. Målet var utregning av total overlevelse. • Ved sammenligninger av pasientserier, er seriene tilstrekkelig beskrevet?* Nei, det er ikke beskrevet enkelte pasientforløp. • Er prognostiske/konfunderende faktorer beskrevet/tatt hensyn til i design/anal? Ja. I diskusjonsdelen vurderes det om genetisk instabilitet (frekvensen av nye mutasjoner) kan ligge bak årsak til at pasienter med OMD har bedre overlevelse enn de med PMD. • Var registreringen prospektiv? Ja. • Var oppfølgingen lang nok? Ja. Studien ble retrospektivt analysert. Oppfølgingstid var dermed ikke et problem. • Var oppfølgingen tilstrekkelig for å nå endepunktene? (attrition/follow-up bias) Ja. • Stoler du på resultatene? Ja • Kan resultatene overføres til praksis? Ja. Studiepopulasjonen er representabel for befolkningen, og intervensjonsmetodene er del av dagens praksis for behandling av GIST. • Annen litteratur som støtter resultatene? Nei. Første studie som demonstrerer OMD som sterk prognostisk faktor. <p>Hva diskuterer forfatterne som:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Svakhet Progresjonsfri overlevelse og responsgrad ble ikke undersøkt da dette ville kreve radiologisk undersøkelse og responsevaluering var ikke tilgjengelig. • Styrker Alle pasienter ble fulgt opp ved samme institusjon og ble behandlet av et begrenset antall sarkomspesialister som alle er del av samme multidisiplinære team. Resultatene har plausible biologiske forklaringer, som det redegjøres for i diskusjonsdel. <p>Pasientserie er en form for observasjonsstudie.</p>

7.3 Kunnskapsevaluering av artikkel (GRADE) 3

Referanse: Steigen SE, Eide TJ. Trends in incidence and survival of mesenchymal neoplasm of the digestive tract within a defined population of Northern Norway.			Studiedesign: Pasientserie
Formål			Grade - kvalitet Lav - svært lav
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
<p>Reklassifisere alle mesenkymale tumorer i en definert populasjon i Nord-Norge over en tidsperiode på 30 år med mål om å avdekke trender i insidens og overlevelse.</p>	<p>Patologirapporter er registrert i elektronisk database. Det ble dermed utført et søkt i elektronisk database for neoplasmer med mesenkymal kode og relevant gastrointestinal topografi i perioden 1974 til 2003. Dette ga 162 kasuistikker. Noen av disse ble avvist med en gang grunnet feil koding. Sju og tre caser viste seg å være lipomer og hamartomer, og fem lesjoner var carcinomer. Etter det satt man igjen med 141 caser: 110 av casene fra Troms og Finnmark som ble brukt til insidensanalyse. 20 ble ekskludert fordi: diagnostisert under obduksjon, bare biopsimateriale kunne gjenfinnes. Totalt var det 121 caser inkludert i studien.</p> <p>Alle eksemplarene hadde blitt fiksert i formalin og dekket av parafin, i følge standard prosedyre. Det ble også tilpasset snitt for histologi og immunhistokjemi. Leiomatomyose og neurogene tumorer ble diagnostisert når mesenkymale lesjoner ikke var reaktiv for KIT. Histologisnittene var blindet for pasientutfall og original diagnose, og ble undersøkt av to patologer. Tumorene ble scoret etter prosent tumroceller som viste immunreaktivitet.</p>	<p>Av 141 pasienter med mesenkymal neoplasme i GI-trakten siste 30 årene ble 102 (72,4%) identifisert som GIST og 39 som non-GIST. 40 (33,1%) av alle 121 pasienter var død etter 5 år. I GIST-gruppa var 34 (37,4%) av pasientene død, sammenlignet med 6 (19,4%) i non-GIST-gruppa. Signifikant forskjell i femårsoverlevelse mellom gruppene (p=0,028). GIST med mer enn fem mitoser per 50 HPF hadde økt forventet mortalitet, fire ganger høyere enn gruppa med 2-5 mitoser og gruppa med 1 eller færre mitoser (p<0,001). Høy alder ved diagnosetidspunktet var også signifikant for total redusert overlevelse (p=0,002). Stor tumorstørrelse (≥8 cm) hadde borderline signifikant påvirkning på overlevelse (p=0,07). Tumorer som i følge modifiserte NIH-kriterier var i høy-risiko gruppe hadde signifikant dårligere overlevelse sammenlignet med veldig lav, lav og intermedieær riskogrupper.</p> <p>Trenden i insidensraten for GIST viste signifikant økning i perioden. Insidens på 19,0 per million per år i perioden 1994-2003.</p> <p>Bifunn: Insidensraten for GIST var mer enn tre ganger høyere i siste tiår (1994-2003) sammenlignet med første tiår (1974-1983).</p>	<p>Sjekkliste:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Er formålet klart formulert? Ja. • Var studien basert på et tilfeldig utvalg fra en egnet pasientgruppe? (seleksjons bias)* Ja. Alle med diagnostisert mesenkymal tumor i Nord-Norge i den gitte tidsperioden. • Var inklusjonskriteriene klart definert?* Ja. • Var alle pasientene i samme stadium av sykdommen?* Nei. • Var responseraten høy nok?* Frafallsanal.? Ja. Av 141 pasienter, ble 121 pasienter inkludert i studien, og insidensanalyser utført på 110 pasienter. • Ble det brukt objektive kriterier for å vurdere/validere endepunktene? (Classifc. Bias) Ja. Endepunkt for studien var overlevelse inntil 5 år. • Ved sammenligninger av pasientserier, er seriene tilstrekkelig beskrevet?* Ja. • Er prognostiske/konfunderende faktorer beskrevet/tatt hensyn til i design/anal? Ja. Det er tatt hensyn til alder som konfunderende faktor. • Var registreringen prospektiv? Ja. • Var oppfølgingen lang nok! Fem års overlevelse kan ikke utregnes for pasientene samlet inn de siste årene da studielutt ble satt til 2004, og siste innsamlede pasienter var i 2003. • Var oppfølgingen tilstrekkelig for å nå endepunktene? (attrition/follow-up bias) For de fleste, men for de som ble samlet inn innen fem år for 2004 var oppfølgingen ikke lang nok. • Stoler du på resultatene? Ja. • Kan resultatene overføres til praksis? Ja. • Annen litteratur som støtter resultatene? Studier fra andre geografiske områder viser noe lavere insidenstall for GIST enn det man finner i denne studien. Men funn av pasientkarakteristika for pasienter med GIST, samt prognostiske faktorer stemmer overens med andre studier. <p>Hva diskuterer forfatterne som:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Styrke: ikke beskrevet • Svakhet: ikke beskrevet <p>Dette er en pasientserie som går under kategorien observasjonsstudie. Starter dermed på «lav». Insidenstall i denne studien er avvikende fra insidenstall fra andre geografiske områder. Det er ikke gjort flere studier på insidens i samme geografiske område som denne studien, og resultater kan dermed ikke sammenlignes.</p>
<p>Konklusjon</p> <p>Insidensraten til GIST viste en signifikant økning i hele perioden, noe man ikke så i non-GIST-tilfeller. Analyse av GIST viste at tilfeller med >5 mitoser per 50 HPF hadde økt forventet mortalitet fire ganger den man så hos de med færre mitoser. Kombinasjonen av mitosetall og størrelse på tumor kan anbefales å brukes for å kategorisere tumorer inn i ulike riskogrupper. Studien bekrefter at GIST er den hyppigst forekommende mesenchymale neoplasmen i GI-trakten og at insidensen har økt de siste 30 årene.</p>	<p>Endepunkt i studien var overlevelse inntil fem år. Observasjonstida ble kalkulert fra diagnosetidspunktet til siste oppfølgingsdag. Informasjon om overlevelse ble innsamlet hos alle pasienter, 1. juni 2004 ble satt til siste oppfølgingsdag.</p> <p>Statistiske metoder</p> <p>Kun caser med intensjon om kirurgisk behandling ble inkludert i overlevelsesanalyser. Total overlevelse ble utregnet vha. Kaplan-Meier. Relativ risiko for hver variable var estimert vha Cox proporsjonal hazard modell.</p>		
<p>Land</p> <p>Norge</p>			
<p>År data innsamling</p> <p>1974-2003</p>			

7.4 Kunnskapsevaluering av artikkel (GRADE) 4

Referanse: Al-Kalaawy M, El-Zohairy MA, Mostafa A, Al-Kalaawy A, El-Sebae H. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs), 10-year experience: Patterns of failure and prognostic factors for survival of 127 patients.			Studiedesign: Pasientserie
Formål			Grade - kvalitet Lav
Materiale og metode			Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
Rapportere kirurgisk erfaring i behandling av GIST-pasienter, evaluere prognosefaktorene og diskutere noen kontroversielle problemer rundt rollen til målrettet behandling.	Fra januar 2000 til desember 2009 ble 127 pasienter med GIST operert ved National Cancer Institute, Cairo University og Nasser Institute i Kairo, Egypt. Disse hadde ulik nasjonalitet, 57% palestinere. Alle pasienter hadde full laboratorisk utredning, røntgen thorax og CT abdomen og pelvis for kirurgisk planlegging. Endoskopi med biopsi ble utført ved indikasjon. En erfaren patolog gjennomgikk alle tumorer for histologisk bekreftelse av diagnosen og evaluering av morfologi og immunhistokjemiske karakteristika.	Pasientutvalget besto av 81 menn (63,8%) og 46 kvinner (36,2%), med median alder på 54. Hyppigste lokalisasjon var gastrisk i 41,7% av tilfellene. Median størrelse var 18 cm. Alle pasienter gjennomgikk kirurgi. Komplet reseksjon hos 94 pasienter, 74%. 43 av disse fikk residiv. Kun de pasientene som gjennomgikk komplett kirurgi hadde mulighet for overlevelse. For disse var median oppfølgingstid på 57 måneder. Ved fem år var total overlevelse 53,4% og DFS var 46,5%. Median DFS var 43,0 måneder (CI 95% 21,1-64,9). Ved univariat analyse av kliniskopatologiske risikofaktorer fant man ut at tumorstørrelse, mitotisk indeks, gastrisk lokalisasjon og primær presentasjonsstatus predikerte overlevelse. Ved multivariat analyse med Cox regresjon fant man ut at residiv eller metastase ved presentasjon (OR: 2,3, CI 95% 1,1-4,7), non-gastrisk lokalisasjon (OR: 2,5, CI 95% 1,3-4,8) og tumorstørrelse >10 cm (OR: 6,2, CI 95% 1,9-20,0) var uavhengige variabler for å predikere dårlig DFS.	Sjekkliste: <ul style="list-style-type: none"> • Er formålet klart formulert? Ja. formålet er klart formulert i abstrakt og innledning. • Var studien basert på et tilfeldig utvalg fra en egnet pasientgruppe? (seleksjons bias)* Ja. Utvalgt fra pasienter behandlet kirurgisk for primære GIST. • Var inklusjonskriteriene klart definert?* Ja. • Var alle pasientene i samme stadium av sykdommen?* Nei. Noen hadde lokalisert sykdom, mens andre hadde metastasert sykdom. Men kun de med komplett reseksjon ble brukt til overlevelsesanalyser. • Var responderaten høy nok?* Frafallsanal.? Ja. Av 127 pasienter som ble operert i tidsperioden ved de angitte sykehusene ble alle brukt videre i studien. • Ble det brukt objektive kriterier for å vurdere/validere endepunktene? (Classifc. Bias) Ja. TO ble målt til død eller siste oppfølging. DFS ble målt til residiv, død eller siste oppfølging. • Er prognostiske/konfunderende faktorer beskrevet/tatt hensyn til i design/anal? Ja. • Var registreringen prospektiv? Ja. • Var oppfølgingen lang nok? Ja. Studiematerialet ble gjennomgått retrospektivt, så oppfølgingstid var ikke et problem. • Var oppfølgingen tilstrekkelig for å nå endepunktene? (attrition/follow-up bias) Ja. • Stoler du på resultatene? Ja. • Kan resultatene overføres til praksis? Ja. Studien er gjort på en tilfeldig utvalgt pasientgruppe som har fått standardbehandling. • Annen litteratur som støtter resultatene? Ja. Annen litteratur peker på de samme resultatene. <p>Hva diskuterer forfatterne som:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Styrke: Ikke angitt • Svakhet: Ikke angitt
Konklusjon	Statistiske metoder		
Kirurgi er primær behandling av GIST. Tumorstørrelse og gastrisk lokalisasjon var predikatorene for sykdomsfri overlevelse (DFS) hos pasienter med primær sykdom.	Data ble analysert i SPSS versjon 15.0.		
Land	Overlevelse ble kalkulert ved bruk av Kaplan-Meier og log-rank test. Total overlevelse (OS) ble kalkulert fra dato for patologisk diagnose til dato for død eller siste oppfølging. Sykdomsfri overlevelse (DFS) var kalkulert fra dato for kirurgisk intervensjon til dato for residiv, død eller siste oppfølging. Cox regresjon ble også brukt, med p<0,05 for signifikans.		
Egypt			
År data innsamling			
2000-2009			
			Observasjonsstudie.

7.5 Kunnskapsevaluering av artikkel (GRADE) 5

Referanse: DeMatteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, Maki RG, Pisters PWT, Demetri GD, et.al. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localized, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.			Studiedesign: RCT
Formål			Grade - kvalitet Høy
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
Undersøke om adjuvant behandling med imatinib kan forbedre residivfri overlevelse sammenlignet med placebo etter reseksjon av lokalisert, primær GIST.	Rekruttering deltakere: Det ble utført en randomisert fase III, dobbeltblindet, placebokontrollert, multisentert test i perioden 1. juli 2002 til 18. april 2007 i 230 institusjoner i USA og Canada. Pasienter ble registrert innen 70 dager etter komplett makroskopisk tumorreseksjon, og skulle starte med behandling innen 84 dager. Pasienter var minst 18 år med en ECOG-score på 2 eller mindre. Innen 28 dager for testregistrering måtte pasientene være fri for tumor på postoperativ billedtagning, som inkluderte baseline røntgen eller CT thorax og postoperativ CT abdomen/pelvis.	Hovedfunn Hvor stor er «intervensjons-effekten»? Incidence/RR/risk reduction/aRR CI Alle randomiserte pasienter ble inkludert i analysen. Ved median oppfølging på 19,7 måneder (range 0,0-56,4), hadde 30 (8%) pasienter i imatinib-gruppa og 70 (20%) i placebo-gruppa gjennomgått tumorresidiv eller død. Imatinib ga en signifikant forbedring av RFS sammenlignet med placebo (98% [95% CI 96-100] vs 83% [78-88] ved 1 år, HR 0,35 [0,22-0,53]; ensidig p<0,0001).	Sjekkliste: • Er formålet klart formulert? Ja, formålet kommer klart fram i abstraktet. • Hvem er inkludert/ekskludert? (seleksjon/generaliserbarhet) Se inklusjons-/eksklusjonskriterier. • Var gruppene like ved starten? (seleksjon?, har randomiseringen fungert?) Ja, det var utført en dobbeltblindet randomisering. En programmeringsfeil under randomisering ble avdekket. De 60 pasientene som ble misrandomisert ble tatt ut av studien. • Randomiseringsprosedyre? Pasienter ble tilfeldig tildelt e gruppe via et dataprogram som brukte et stratifisert biased coin design, med mål om lik fordeling i hver gruppe, og stratifisert etter tumorstørrelse (≥3-<6 cm, ≥6-<10 cm, eller ≥10 cm). Pasienter og personale ble blindet for gruppene. • Ble deltakere/studiepersonell blindet mht gruppetilhørighet? Ja. Se randomiseringsprosedyre. • Ble gruppene behandlet likt utover «intervensjonen»? Ja, oppfølgingsprogrammet var standardisert (se datagrunnlag), med klare mål om hyppighet på oppfølging og undersøkelser som skulle utføres. • Primære endepunktet – validert? (Classification bias?) Endepunktet var validert, likt for begge grupper. • Ble deltakerne gjort rede for på slutten av studien? (attrition/follow-up bias) Alle pasienter som ble inkludert i studien er gjort rede for ved studieslutt. • Hva er resultatene? Presisjon? Se resultater. • Kan resultatene overføres til praksis? Ja. Studien viser at det er effekt av imatinib i en adjuvant setting sammenlignet med placebo etter 1 år, dette er også funnet i andre studier. Studien har ekskludert pasienter med visse komorbide sykdommer og de med dårligere funksjonsstatus målt etter ECOG-score, resultatene vil fortsatt kunne overføres til den generelle populasjonen. • Ble alle utfallsmål vurdert? Ja. • Er fordelene verdt ulemper/kostnader? Ja. • Annen litteratur som styrker resultatene? Ja. Hva diskuterer forfatterne som: -styrke: stort antall pasienter -svakheter: ikke overforbar til pediatrike tilfeller eller tumorer som mangler KIT/PDGFR-mutasjon. Kun startdose på 400 mg ble undersøkt. Lik total overlevelse mellom gruppene kan tilskrives kort oppfølgingstid. Har resultatene plausible forklaringer? Nei.
Konklusjon Adjuvant imatinib er trygt og ser ut til å forbedre residivfri overlevelse sammenlignet med placebo etter reseksjon av primær gastrointestinal stromal tumor.	Inklusjons-/eksklusjonskriterier Inklusjonskriterier: Histologisk diagnose som bekrefter lokalisert, primær GIST, som er minst 3 cm og som er CD117 positiv ved immunhistokjemi. Adekvat nyre-, hematologisk- og leverfunksjo, negativ serum graviditetstest. Eksklusjonskriterier: Tidligere imatinib, kjemoterapi, stråleterapi eller kirurgi. Aktiv infeksjon som krever antibiotika innen 14 dager for registrering. Kvinner som ammet. Pasienter med NYHA klasse 3 eller 4. Pasienter som tok full dose warfarin. Datagrunnlaget: 778 pasienter ble registrert. Etter eksklusjon ble 713 pasienter randomisert – 359 i gruppen med imatinib og 354 i gruppen med placebo. Pasienter ble tilfeldig fordelt, i en dobbeltblindet prosess, til å enten motta ett år med adjuvant imatinib 400 mg per dag, eller ett år med placebo. Imatinib- og placebo-kapsler hadde likt utseende. Pasienter ble tilsett ved uke 1, 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20 og 24, og deretter hver 3. måned inntil 2 år var gått, og deretter hver 6 måneder til 5 år var gått, med klinisk undersøkelse, blodbilde med differensialtelling, kreatinin, bilirubin, ASAT, ALAT, ALP. CT ble gjort hver 3. måned de første 2 år, deretter hver 6. måned de neste 3 år. Ved dokumentert tumorresidiv ble pasientene avblinded. Utfall (outcome) validering (for eks. diagnose): Residivfri overlevelse (RFS), total overlevelse (OS), bivirkninger av adjuvant behandling Eksponeringsvariabler (validert/ikke validert) Viktige konfunderende faktorer Statistiske metoder: RFS ble definert som tida fra registrering til utvikling av tumorresidiv eller død, uansett årsak. Total overlevelse ble definert som tid fra registrering til død, uansett årsak. Pasienter som var i live og fri for residiv 12. april 2017 ble sensurert for OS og RFS. Kaplan Meier, log rank test, Cox proportion hazard regression model, unstratified Cox model, Schoenfeld residuals, χ^2 -test.	Bifunn – andre viktige endepunkter Adjuvant imatinib var godt tolerert, hvor de vanligste alvorlige bieffektene var dermatitt (11 [3%] vs 0), magesmerter (12 [3%] vs 6 [1%]) og diaré (10 [2%] vs 5 [1%]) i imatinibgruppa og hyperglykemi (2 [$<1\%$] vs 7 [2%]) i placebogruppa.	
Land USA og Canada			
År data innsamling 2002-2007			

7.7 Godkjenning fra Personvernombudet



UNIVERSITETSSYKEHUSET NORD-NORGE
DAVVI-NOROGGA UNIVERSITEHTABUOHCCIEVISSU



Jørn Kjæve
Avdeling for gastroenterologisk kirurgi

Deres ref.:

Vår ref.:
2018/3863

Saksbehandler/dir.tlf.:
Eva Henriksen / 95731836

Dato:
2.7.2018

GODKJENNING AV BEHANDLING AV PERSONOPPLYSNINGER

Det vises til Meldeskjema for forskningsprosjekt, kvalitetsprosjekt og annen aktivitet som medfører behandling av personopplysninger som er melde- eller konsesjonspliktig i henhold til helseregisterloven og personopplysningsloven med forskrifter, mottatt 31.5.2018, samt avklaring i e-post 10.6.2018.

Meldingen gjelder prosjektet/registeret:

Nr. 02087

Navn på prosjektet: *Gastrointestinale svulster (GIST) operert ved UNN 2000-2018; forekomst, karakteristika og overlevelse*

Studentprosjektet er et **kvalitetsprosjekt** hvor Universitetssykehuset Nord-Norge HF er behandlingsansvarlig.

Formål: «GIST er en svulst med et vidt spekter av malignitetsgrad. Vi vil undersøke følgende parametres betydning for overlevelse og eventuelt residiv: 1) Svulstens størrelse, lokalisasjon og molekylær biologi. 2) operativ behandling mht. radikalitet og komplikasjoner. 3) betydning av forbehandling og etterbehandling med kjemoterapi.

I denne undersøkelsen ønsker vi å sette søkelys på forekomst av GIST i Finnmark og Troms. Dette var gjort i 2006 kun få år etter diagnosen var etablert, og den beregnede insidensen var da tydelig høyere enn det som har vært funnet i andre studier. Det har gått 12 år siden denne første insidensvurderingen, og en ny vurdering av dette er derfor av interesse.»

Personvernombudet (PVO) har vurdert prosjektet, og finner at behandlingen av personopplysningene vil være regulert av § 6 i Helseregisterloven og hjemlet etter Helsepersonelloven § 26.

Det er i etterkant opplyst at det ikke skal hentes data fra Dødsårsaksregisteret.

Postadresse:
UNN HF
9036 TRONDHØM

Avdeling:
Besøksadr.:
Fakturaadr.:
Kvalitets- og utviklingssentret
G-4/eva (PET-senteret) 10. et.
UNN HF, c/o Fakturamottak, Postboks 3232, 7439 Trondheim

Telefon: 77 62 60 00
Internett: www.unn.no
E-post: personvernombudet@unn.no

PVO forutsetter at prosjektet gjennomføres i tråd med de opplysningene som er gitt, samt i henhold til Personopplysningsloven og Helseregisterloven med forskrifter. Videre forutsettes det at data anonymiseres etter prosjektavslutning ved at kodelista slettes.

PVO har på bakgrunn av og tilsendte meldeskjema med vedlegg registrert prosjektet og opprettet et eget område (mappe) på `\\hn.helsenord.no\UNN-avdelinger\felles.avd\forskning (O:\)` med navn **02087** hvor all data i forbindelse med prosjektet skal lagres. I tillegg er det opprettet et område på `\\hn.helsenord.no\UNN-avdelinger\felles.avd\forskning\key` med navn **02087N** hvor nøkkelfil skal oppbevares. *Nøkkelfil skal ikke oppbevares på papir som er innelåst, slik det er beskrevet i meldeskjemaet.*

Tilgang til disse områdene er begrenset til kun å omfatte prosjektleder og dem som prosjektleder definerer. PVO vil ha tilgang til området.

PVO gjør oppmerksom på at dersom registeret skal brukes til annet formål enn det som er nevnt i meldingen, må dette meldes særskilt.

PVO skal ha melding når registeret er slettet. PVO skal også ha melding dersom registeret ikke er slettet eller ikke ferdig behandlet innen 3 år.

Med hjemmel i Forskrift om behandling av personopplysninger § 7-12 godkjenner PVO at behandlingen kan iverksettes.

Med vennlig hilsen

UNIVERSITETSSYKEHUSET NORD-NORGE HF

for Personvernombudet
Eva Henriksen

Kopi: Klinikksjef Rolv-Ole Lindsetmo

7.8 Veilederkontrakt



Vedlegg 1: VEILEDNINGSKONTRAKT FOR MASTEROPPGAVE MEDISIN VED DET HELSEVITENSKAPELIGE FAKULTET

Kontrakten leveres Seksjon for utdanningstjenester, Det helsevitenskapelige fakultet.

1 STUDENTENS PERSONALIA

Etternavn: **Olsen**

Fornavn: **Ida Zhang**

Studieadresse: **Styrmannsvegen 02**

Postnummer/-sted: **9014, Tromsø**

Telefon: **95452968**

2 AVTALEPERIODE

Avtalen gjelder fra **september 2018** til **juni 2020**

3 VEILEDNING

Angi hovedveileder og biveileder(e). En av veilederne må være fast vitenskapelig ansatt ved Det helsevitenskapelige fakultet. Hvis veileder planlegger å ha forskningstermin i kontraktsperioden, skal studenten informeres om dette når prosjektbeskrivelsen utarbeides. Veileder er i samarbeid med enheten ansvarlig for å sikre studenten veiledning i hele kontraktsperioden.

Veileders navn og institutt: **Jørn Kjæve, IKM**.....

Biveileders navn og institutt: **Sonja Eriksson Steigen, IMB**.....

Biveileders navn og institutt

Veileder skal ha forskningstermin i perioden:

Veilederen skal:

- gi råd om formulering og avgrensning av tema og problemstilling
- drøfte og vurdere hypoteser og metoder
- gi hjelp til orientering i faglitteratur og datagrunnlag (bibliotek, arkiv, etc.)
- drøfte opplegg og gjennomføring av fremstillingen (disposisjon, språklig form, dokumentasjon etc.)

- holde seg orientert om progresjonen i masterstudentens arbeid, og vurdere den i forhold til prosjektplanen, drøfte resultater og tolkningen av disse
- gi studenten veiledning i forskningsetiske spørsmål knyttet til forskningsprosjektet

Studenten forplikter seg til å legge fram rapporter eller utkast til deler av oppgaven for veileder, samt i sitt arbeid å etterleve forskningsetiske prinsipper som gjelder for fagområdet.

Begge parter har krav på jevnlig kontakt og orientering under arbeidets gang.

4 MASTEROPPGAVEN

Tittel: **Gastrointestinale svulster (GIST) operert ved UNN fra 2000 til 2018 – forekomst karakteristika og overlevelse**

5 RESSURSBRUK

Enhet prosjektet skal utføres ved: _____

Samarbeidspartnere av teknisk eller vitenskapelig art: _____

6 ENDRINGER/BRUDD PÅ KONTRAKTEN

Alle endringer i veiledningskontrakten underveis i studiet (endring av prosjekt, veileder, forlengelse av kontraktsperiode og lignende) skal informeres om til Seksjon for forskningstjenester ved Det helsevitenskapelige fakultet.

Brudd på kontrakten skal behandles av Konfliktrådet ved det Helsevitenskapelige fakultet.

7 UNDERSKRIFTER

Undertegnede er kjent med ovenstående retningslinjer som legges til grunn for samarbeidet i den faglige veiledning. Det er både veileders og studentens ansvar at planen blir fulgt, både innholds- og framdriftsmessig.

Sted/dato:

Underkrift:

Veileder:

Tromsø 28.08.2018 *[Signature]*

Biveileder:

(Biveileder):

Student:

Tromsø 28.08.2018 *[Signature]*

8. TVISTER

Tvister om veileders og kandidats faglige rettigheter og plikter i henhold til denne avtalen kan bringes inn av partene til behandling og avgjørelse ved fakultetet selv.

Denne avtale (Del B) er inngått innenfor rammene av gjeldende regler for ph.d.-utdanningen, herunder ph.d. - forskriften. Forskningsetiske retningslinjer som er vedtatt av de nasjonale forskningsetiske komitéene, skal være normgivende. Avtalens originaldokumenter arkiveres ved fakultetet.

Sted/dato	underskrift ph.d.-kandidat
<i>Tromsø 25/10-18</i>	<i>[Signature]</i>
Sted/dato	underskrift hovedveileder
<i>Tromsø, 16.10.18</i>	<i>[Signature]</i>
Sted/dato	underskrift medveileder
Sted/dato	underskrift medveileder
Sted/dato	underskrift instituttleder

Endringer og presiseringer av avtalen

Følgende endringer/presiseringer er inntatt i avtalen:

Sted/dato	underskrift ph.d.-kandidat
Sted/dato	underskrift hovedveileder
Sted/dato	underskrift medveileder
Sted/dato	underskrift medveileder
Sted/dato	underskrift instituttleder

