



Multimodal kreftbehandling av gastrointestinal stromal tumor

KLINISK OVERSIKT

IVAR HOMPLAND

E-post: ivahom@ous-hf.no

Avdeling for kreftbehandling

Oslo universitetssykehus, Radiumhospitalet

Han har bidratt med idé, utforming/design, litteratursøk, utarbeiding/revisjon av selve manuset og godkjenning av innsendte manusversjon.

Ivar Hompland er konstituert overlege og medlem av Sarkomgruppen på Radiumhospitalet.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

TOTO HØLMEBAKK

Avdeling for gastro- og barnekirurgi

Oslo universitetssykehus, Radiumhospitalet

Han har bidratt med utforming/design, utarbeiding/revisjon av selve manuset, særlig kirurgidelen, og godkjenning av innsendte manusversjon.

Toto Hølmebakk er spesialist i generell kirurgi og i gastroenterologisk kirurgi, overlege og medlem av Sarkomgruppen på Radiumhospitalet. Han er leder for visceral- og retroperitoneal komité i Skandinavisk sarkomgruppe.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

KJETIL BOYE

Avdeling for kreftbehandling

Oslo universitetssykehus, Radiumhospitalet

Han har bidratt med utforming/design, utarbeiding/revisjon av selve manuset, særlig den onkologiske delen av manuskriptet, og godkjenning av innsendte manusversjon.

Kjetil Boye er spesialist i onkologi med spesialkompetanse i sarkomer, og overlege. Han er leder for onkologikomiteen i Skandinavisk sarkomgruppe.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

STEPHAN STOLDT

Avdeling for gastro- og barnekirurgi

Oslo universitetssykehus, Radiumhospitalet

Han har bidratt med utforming/design, utarbeiding/revisjon av selve manuset, særlig kirurgidelen, og godkjenning av innsendte manusversjon.

Stephan Stoldt er spesialist i generell kirurgi og i gastroenterologisk kirurgi, overlege og medlem av Sarkomgruppen ved Radiumhospitalet.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

BODIL BJERKEHAGEN

Avdeling for patologi

Oslo universitetssykehus, Radiumhospitalet

Hun har bidratt med utforming/design, utarbeiding/revisjon av selve manuset, særlig utrednings- og patologidelen, og godkjenning av innsendte manusversjon.

Bodil Bjerkehagen er spesialist i patologi med spesialkompetanse i bløtvevs- og beinsvulster, overlege og seksjonsleder ved Seksjon for barnekreft, øre-nese-hals, sarkom og hematopatologi. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

JEANNE-MARIE BERNER

Seksjon for molekylær diagnostikk
Avdeling for patologi
Oslo universitetssykehus, Radiumhospitalet
Hun har bidratt med utforming/design, utarbeiding/revisjon av selve manuset, særlig den molekylære delen, og godkjenning av innsendte manusversjon.
Jeanne-Marie Berner er overingeniør ved Enhet for molekylærpatologi.
Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

ANNE MARIT WIEDSWANG

Avdeling for radiologi og nukleærmedisin
Oslo universitetssykehus, Radiumhospitalet
Hun har bidratt med utforming/design, utarbeiding/revisjon av selve manuset, særlig radiologidelen, og godkjenning av innsendte manusversjon.
Anne Marit Wiedswang er spesialist i radiologi med spesialkompetanse i ben- og bløtdelssvulster og overlege.
Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

MONA-ELISABETH REVHEIM

Avdeling for radiologi og nukleærmedisin
Oslo universitetssykehus
og
Institutt for klinisk medisin
Universitetet i Oslo
Hun har bidratt med utforming/design, utarbeiding/revisjon av selve manuset, særlig radiologidelen, og godkjenning av innsendte manusversjon.
Mona-Elisabeth Revheim er spesialist i nukleær medisin, seksjonsoverlege, forskningsansvarlig og førsteamanuensis. Hun er leder av Norsk forening for nukleærmedisin og molekylær avbildning.
Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

JAN PETER POULSEN

Avdeling for kreftbehandling
Oslo universitetssykehus, Radiumhospitalet
Han har bidratt med utforming/design, utarbeiding/revisjon av selve manuset, særlig den onkologiske delen, og godkjenning av innsendte manusversjon.
Jan Peter Poulsen er spesialist i onkologi med spesialkompetanse i sarkomer, og overlege.
Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

KIRSTEN SUNDBY HALL

Avdeling for kreftbehandling
Oslo universitetssykehus, Radiumhospitalet
Hun har bidratt med utforming/design, utarbeiding/revisjon av selve manuset, særlig den onkologiske delen, og godkjenning av innsendte manusversjon.
Kirsten Sundby Hall er spesialist i onkologi med spesialkompetanse i sarkomer, og overlege. Hun er leder for Sarkomgruppen på Radiumhospitalet og for Skandinavisk sarkomgruppe.
Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

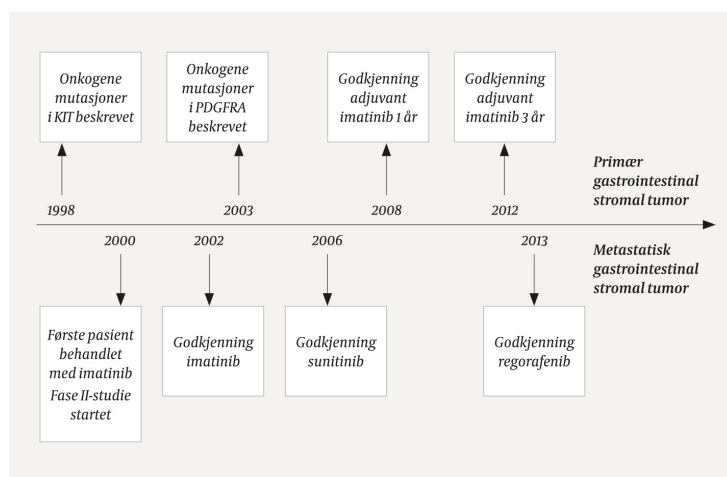
ØYVIND SVERRE BRULAND

Avdeling for kreftbehandling
Oslo universitetssykehus, Radiumhospitalet
og
Institutt for klinisk medisin
Universitetet i Oslo
Han har bidratt med utforming/design, utarbeiding/revisjon av selve manuset, særlig den onkologiske delen, og godkjenning av innsendte manusversjon.
Øyvind Sverre Bruland er spesialist i onkologi med spesialkompetanse i sarkomer, overlege, professor og forskningsleder for Sarkomgruppen ved Radiumhospitalet.
Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Gastrointestinal stromal tumor er en subtype av sarkom som kan oppstå i hele mage-tarm-systemet, hyppigst i magesekk og tynntarm. De vanligste symptomene er blødning og magesmerter. I denne kliniske oversikten oppsummerer vi fremskrittene og redegjør for anbefalt diagnostikk og behandling.

Oppdagelsen av onkogene mutasjoner i *KIT*-genet i 1998 (1) førte til at en pasient med metastatisk gastrointestinal stromal tumor (GIST) ble behandlet med tyrosinkinasehemmeren imatinib. Imatinib binder seg til og hemmer aktiveringen av KIT, og pasienten opplevde en rask og formidabel behandlingsrespons. Kasuistikken ble publisert i *New England Journal of Medicine* (2). Kort tid etter viste en studie klar forbedring i overlevelse (3) sammenlignet med historiske data hvor konvensjonell cellegiftbehandling ble anvendt (4).

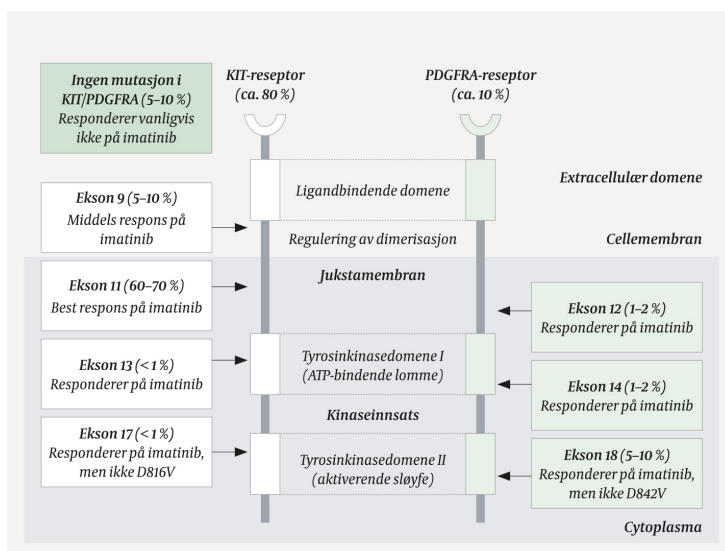
Imatinib ble godkjent som behandling for metastatisk gastrointestinal stromal tumor allerede i 2002. På Radiumhospitalet fikk den første pasienten med denne sykdommen imatinib i august 2001 (5). Medikamentet har senere vist seg å ha effekt også som tilleggshandling (adjuvant) etter operasjon for lokalisert gastrointestinal stromal tumor med høy risiko for tilbakefall (6). I kjølvannet av suksessen med imatinib har flere andre tyrosinkinasehemmere blitt godkjent for behandling av metastatisk gastrointestinal stromal tumor (fig 1). Utviklingen de to siste tiårene gjør at utredningen og behandlingen krever samarbeid mellom mange spesialister. Hensikten med denne artikkelen er å gi leseren kjennskap til sykdommen og informasjon om diagnostikk og behandling basert på internasjonale retningslinjer (7), et utvalg av aktuell litteratur, tverrfaglig erfaring samt forskning fra Oslo universitetssykehus, Radiumhospitalet.



Figur 1 Viktige milepæler i medikamentell behandling av gastrointestinal stromal tumor.

Epidemiologi og etiologi

Gastrointestinal stromal tumor er en uvanlig kreftform med årlig forekomst på 10–15 tilfeller per million (8), men er likevel den vanligste subtypen av sarkom (9). Sykdommen har lik kjønnsfordeling, og median alder ved diagnose er 65 år (10). Gastrointestinal stromal tumor antas å ha sitt histogenetiske opphav i Cajal-celler, som er motilitetsregulerende pacemakerceller i magesekk og tarm (9). Svulster kan derfor oppstå i hele mage-tarm-systemet, men er vanligst i magesekk (60 %) og tynntarm (35 %), sjeldnere i tykktarm og endetarm (5 %), og uvanlig i spiserør (<1 %) (10). Sykdommen omfatter små svulster med godartet biologi til store svulster med høy risiko for metastaser. Hvis en gastrointestinal stromal tumor metastaserer, er det oftest til lever eller bukhule, sjelden til ekstraabdominale organer (10). Over 90 % har aktiverende mutasjoner i transmembranreseptorene KIT- eller platelederivert vekstfaktorreseptor- α (platelet-derived growth factor receptor- α , *PDGFRA*) (fig 2), og disse mutasjonene anses å være hovedårsaken til utvikling av sykdommen (1). *KIT*-mutasjoner er vanligst og ses hos om lag 80 % av pasientene. *PDGFRA*-mutasjoner finner man hos om lag 10 %, mens 5–10 % har ikke mutasjon i *KIT* eller *PDGFRA* (10, 11).



Figur 2 Mutasjoner i KIT- og PDGFRA-reseptorer. Lokalisasjonen av mutasjoner viser til hvilken strukturell del av proteinet eksonet koder for. PDGFRA = platederivert vekstfaktorreseptor- α .

Symptomer og diagnostikk

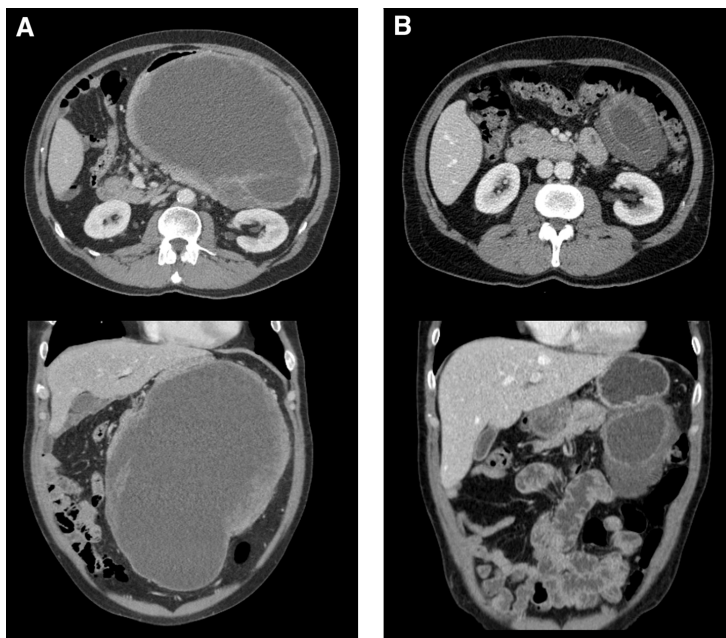
Hos en firedel av pasientene blir svulsten oppdaget tilfeldig ved radiologisk utredning av annen årsak eller ved operasjon for andre sykdommer (8). Symptomer avhenger av tumorstørrelse, vekstmåte og lokalisasjon. Blødning fra svulsten og magesmerter er de to hyppigste symptomene, etterfulgt av abdominalt ubehag, kvalme og oppkast, forstoppelse, diaré og tretthet (8). Gastrointestinal stromal tumor kan føre til alvorlig blødning, tarmperforasjon eller tarmobstruksjon som krever akutt kirurgi (8).

CT av abdomen og bekken er et krav i utredningen (7). Ved tumor i oesofagus, ventrikel og duodenum vil øvre endoskopi, eventuelt supplert med endoskopisk ultralyd, kunne gi nyttig tilleggsinformasjon, men er ikke obligatorisk ved et karakteristisk radiologisk bilde. Gastrointestinal stromal tumor i rektum utredes med rektoskopi og MR. Biopsi gir endelig diagnose og gjennomføres enten som endoskopisk nålbiopsi eller som ultralyd- eller CT-veiledet transkutan prosedyre (7). Transkutan biopsi anses å være trygt, med liten eller ingen risiko for utsæd av tumorceller (7). Hvis preoperativ imatinib vurderes, er det nødvendig med biopsi der man sikrer tumormateriale til mutasjonsanalyse, fordi enkelte mutasjoner medfører resistens mot behandlingen (fig 2).

Gastrointestinal stromal tumor har flere histologiske differensialdiagnoser og skiller fra morfologisk lignende svulster ved at de er immunhistokjemisk positive for KIT (CD117; > 95 %) og/eller anoktamin 1 (DOG-1) (9). Mutasjonsanalyser brukes diagnostisk hvis den immunhistokjemiske analysen er vanskelig å tolke (9). Ved Radiumhospitalet utføres mutasjonsanalyse ved Sanger-sekvensering av KIT-ekson 9, 11, 13 og 17 og PDGFRA-ekson 12, 14 og 18.

Behandling av lokalisert sykdom

Eksisjon av tumor der man tilstreber frie marginer, er en forutsetning for helbredelse. 5- og 15-års residivfri overlevelse hos pasienter med operabel, lokalisert gastrointestinal stromal tumor er henholdsvis 70 % og 60 % (10). Gastrointestinal stromal tumor metastaserer ytterst sjelden til lymfeknuter, og det er derfor ikke nødvendig med lymfeknutedisseksjon som ved kirurgi for karsinom (7). Organbesparende kirurgi er et mål, og mange svulster kan fjernes ved lokale eksisjoner. Svulster som krever omfattende primære reseksjoner, kan ofte fjernes med lokal eksisjon etter forbehandling med imatinib i 6–12 måneder (7) (fig 3).



Figur 3 CT av abdomen og bekken hos en pasient med en stor gastrointestinal stromal tumor i ventrikkelen før preoperativ imatinib (a), med god respons på behandlingen etter ca. 9 måneder (b). Pasienten ble operert, og store deler av ventrikkelen kunne bevares. Han fikk siden adjuvant imatinib og er residivfri (siste kontroll i desember 2017).

Gastrointestinal stromal tumor mindre enn 2 cm i ventrikkelen gir sjelden metastaser og kan observeres ubehandlet, mens større svulster bør som hovedregel opereres (7). Også små svulster i oesofagus, duodenum og rektum kan unntaksvis også observeres ubehandlet. Her må risiko og sekveler knyttet til inngrepet veies opp mot risiko for metastasering. Hos kirurgiske risikopasienter kan medikamentell primærbehandling være aktuelt også uten metastaser. Disse vurderingene må gjøres av erfarne tverrfaglige team. Små tumorer kan fjernes laparoskopisk med de samme onkologiske prinsippene som ved åpen kirurgi (7), men svulstene er skjøre og må håndteres med forsiktighet for ikke å rumpere. Tumorrupstur øker risikoen for tilbakefall dramatisk (12, 13) og er noe som også må vurderes før operasjon, da imatinib preoperativt kan redusere denne risikoen (14).

Pasienter som er operert for lokalisert sykdom, risikostratifiseres basert på tumorstørrelse, antall mitoser, anatomisk lokalisasjon og om det foreligger tumorrupstur (7). Pasienter med høy risiko for tilbakefall tilbys adjuvant imatinib i tre år (7). Anbefalingen er basert på en randomisert studie som viste at pasienter behandlet med imatinib i tre år hadde signifikant bedre residivfri- og totaloverlevelse enn de som ble behandlet i ett år (6). I en pågående studie undersøker man om behandling i fem år er bedre enn tre år. Mutasjonsanalyse skal gjøres før man starter adjuvant behandling, ettersom pasienter med enkelte mutasjoner ikke har nytte av imatinib (fig 2).

Behandling av metastatisk sykdom

Metastatisk sykdom regnes for å være uheldelig. Tidligere var median overlevelse på ca. ni måneder (4). Overlevelsen er betydelig forbedret etter innføring av imatinib og andre tyrosinkinasehemmere. Data fra Oslo universitetssykehus, Radiumhospitalet viser at median overlevelse har økt til syv år (5).

Imatinib 400 mg én gang daglig er standard førstelinjebehandling for metastatisk gastrointestinal stromal tumor (7). Pasienter med *KIT* ekson 9-mutasjon kan ha nytte av en høyere dose (800 mg/dag) (7). Imatinib tolereres vanligvis godt, men nesten alle opplever enkelte bivirkninger, som kvalme, periorbitalt ødem, diaré, muskelkramper, tretthet og moderat anemi (3). Pasientene responderer ofte raskt på behandlingen, og median varighet av respons er 2–3 år (3). Enkelte har levd i 10–15 år uten progrediering (5), men selv med langvarig behandlingseffekt regnes ikke pasientene som helbredet. Det er vist at nesten

samtligte pasienter med metastatisk gastrointestinal stromal tumor som stopper med imatinib, får sykdomsprogrediering innen to år (15). Internasjonalt er man derfor enig om at behandlingen med imatinib må være livslang (7, 16).

Utvikling av sekundære mutasjoner under behandling med imatinib er den vanligste årsaken til progrediering (17). I tillegg er det vist betydelig variasjon i imatinibplasmakonsentrasjon (18). Ved progrediering under imatinibbehandling kan noen av pasientene ha nytte av doseøkning til 800 mg/dag, og dette bør forsøkes før man bytter tyrosinkinasehemmer (7). Standard annenlinjebehandling er sunitinib, og i tredjelinje gis regorafenib (7). Disse to medikamentene har generelt mer bivirkninger enn imatinib og er ikke like effektive. Flere andre tyrosinkinasehemmere (pazopanib, nilotinib og sorafenib) har vist aktivitet ved metastatisk gastrointestinal stromal tumor og kan brukes i utvalgte tilfeller (7).

Responseevaluering

Radiologisk vurdering av behandlingsrespons på tyrosinkinasehemmere gjøres i hovedsak med CT (7). Primære svulster og metastaser i bukhinnen har ofte varierende grad av kontrastopptak før behandling, og ved respons ses lavere kontrastopptak og etter hvert redusert tumorstørrelse. Levermetastaser har typisk mer kontrastopptak i periferien før behandling. Ved behandlingseffekt blir de mer homogent lavtette (uttrykk for nekrose i tumor), skarpt avgrenset mot omgivende levervev og får et utseende som ligner levercyster. Respons kan initialt føre til lett økning i størrelse av levermetastaser på CT, mens størrelsen forblir nokså uendret ved vedvarende respons. For vurdering av behandlingseffekt må derfor tetthet vurderes i tillegg til størrelse (7). Diffusjonsvektet MR eller positronemisjonstomografi (PET) med ¹⁸F-fluorodeoksyglukose kan brukes til å vurdere tidlig behandlingsrespons (19) eller ved usikkerhet ved evaluering med CT. Nye metastaser, vekst av kjente metastaser eller sykdomsaktivitet i en metastase som tidligere har respondert (node in mass), regnes som sykdomsprogrediering (7).

Kirurgi og strålebehandling

Ved metastatisk sykdom hos pasienten er behandlingen som hovedregel medikamentell (7). Metastasekirurgi etter respons på imatinib kan vurderes for å redusere tumorvolumet, hvilket kan forlenge tiden til resistensutvikling. Det er dokumentert økt overlevelse hos pasienter som responderer på imatinib og får fjernet alle gjenværende metastaser (20). Ved fokal progrediering i en eller få metastaser bør kirurgisk eksisjon av disse vurderes (7). Pasienter med utbredt progredierende sykdom bør normalt ikke opereres, da tiden til ny progrediering vanligvis er kort (20). Radiofrekvensablasjon eller stereotaktisk strålebehandling av levermetastaser kan vurderes som et alternativ når kirurgi er vanskelig eller uaktuelt (7). Strålebehandling brukes ved smertefulle skjelettmetastaser og ved fokal progresjon av metastaser i bukhinnen når kirurgi ikke er aktuelt (7).

LITTERATUR:

1. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998; 279: 577 - 80. [PubMed][CrossRef]
2. Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M et al. Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. *N Engl J Med* 2001; 344: 1052 - 6. [PubMed][CrossRef]
3. Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* 2002; 347: 472 - 80. [PubMed][CrossRef]
4. DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D et al. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg* 2000; 231: 51 - 8. [PubMed][CrossRef]

5. Hompland I, Bruland ØS, Hølmekbakk T et al. Prediction of long-term survival in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor: analysis of a large, single-institution cohort. *Acta Oncol* 2017; 56: 1317 - 23. [PubMed][CrossRef]
6. Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K et al. One vs three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial. *JAMA* 2012; 307: 1265 - 72. [PubMed][CrossRef]
7. Casali PG, Abecassis N, Bauer S et al. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO-EUROCAN clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018; doi: 10.1093/annonc/mdy095. [PubMed][CrossRef]
8. Søreide K, Sandvik OM, Søreide JA et al. Global epidemiology of gastrointestinal stromal tumours (GIST): A systematic review of population-based cohort studies. *Cancer Epidemiol* 2016; 40: 39 - 46. [PubMed][CrossRef]
9. Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW et al. WHO Classification of tumours of soft tissue and bone. 4. utg. Lyon: IARC, 2013. (Vol. 5 i serien: WHO/IARC Classification of tumours).
10. Joensuu H, Vehtari A, Riihimäki J et al. Risk of recurrence of gastrointestinal stromal tumour after surgery: an analysis of pooled population-based cohorts. *Lancet Oncol* 2012; 13: 265 - 74. [PubMed][CrossRef]
11. Steigen SE, Eide TJ, Wasag B et al. Mutations in gastrointestinal stromal tumors—a population-based study from Northern Norway. *APMIS* 2007; 115: 289 - 98. [PubMed][CrossRef]
12. Hølmekbakk T, Bjerkehagen B, Boye K et al. Definition and clinical significance of tumour rupture in gastrointestinal stromal tumours of the small intestine. *Br J Surg* 2016; 103: 684 - 91. [PubMed][CrossRef]
13. Hølmekbakk T, Hompland I, Bjerkehagen B et al. 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: 1133 - 9. [PubMed][CrossRef]
14. Boye K, Berner JM, Hompland I et al. Genotype and risk of tumour rupture in gastrointestinal stromal tumour. *Br J Surg* 2018; 105: e169 - 75. [PubMed][CrossRef]
15. Patrikidou A, Chabaud S, Ray-Coquard I et al. Influence of imatinib interruption and rechallenge on the residual disease in patients with advanced GIST: results of the BFR14 prospective French Sarcoma Group randomised, phase III trial. *Ann Oncol* 2013; 24: 1087 - 93. [PubMed][CrossRef]
16. Hompland I, Bruland ØS. Can imatinib be safely withdrawn in patients with surgically resected metastatic GIST? *Anticancer Res* 2015; 35: 5759 - 65. [PubMed]
17. Wardelmann E, Thomas N, Merkelbach-Bruse S et al. Acquired resistance to imatinib in gastrointestinal stromal tumours caused by multiple KIT mutations. *Lancet Oncol* 2005; 6: 249 - 51. [PubMed][CrossRef]
18. Hompland I, Bruland ØS, Ubhayasekhara K et al. Clinical implications of repeated drug monitoring of imatinib in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumour. *Clin Sarcoma Res* 2016; 6: 21. [PubMed][CrossRef]
19. Revheim M-E, Hole KH, Bruland ØS et al. Multimodal functional imaging for early response assessment in GIST patients treated with imatinib. *Acta Oncol* 2014; 53: 143 - 8. [PubMed][CrossRef]
20. Tielen R, Verhoef C, van Coevorden F et al. Surgery after treatment with imatinib and/or sunitinib in patients with metastasized gastrointestinal stromal tumors: is it worthwhile? *World J Surg Oncol* 2012; 10: 111. [PubMed][CrossRef]

Publisert: 1. oktober 2018. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.18.0200

Mottatt 27.2.2018, første revisjon innsendt 11.6.2018, godkjent 25.6.2018.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2020. Lastet ned fra tidsskriftet.no