LUND UNIVERSITY

Gastrointestinal stromalcellstumör

Khoshnood, Ardavan

Published in:
Svensk kirurgi

2012

Link to publication

Citation for published version (APA):
Khoshnood, A. (2012). Gastrointestinal stromalcellstumör. *Svensk kirurgi*, *70*(4), 216-218.

Total number of authors:
1

General rights
Unless other specific re-use rights are stated the following general rights apply:
Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.
• Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
• You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
• You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal

Read more about Creative commons licenses: https://creativecommons.org/licenses/

Take down policy
If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

LUND UNIVERSITY

PO Box 117
221 00 Lund
+46 46-222 00 00

Gastrointestinal stromalcellstumör

GIST tillhör de mer lågfrekventa gastrointestinala tumörerna men de flesta sjukhus har något eller några fall årligen. Terapin sker ofta av, eller i samråd med, regionala sarkomteam. Underläkare Ardavan Khoshnood, Lund, ger en översikt av sjukdomen och dess terapi.

ARDAVAN KHOSHNOOD
Lund
ardavan.khoshnood@skane.se

Gastrointestinal stromalcellstumör (GIST) användes som begrepp för första gången 1983[1] och är ett sarkom som härstammar från cajalcellerna som reglerar GI-kanalens peristaltik[2,3,4,5].

Ventrikeln vanligast

Mellan 0,1–3 procent av all cancer inom GI-kanalen är GIST[6] där den vanligaste lokalisationen är ventrikeln (60 %) därefter tunntarmen (30 %) följd av kolon och rektum (5 %) samt esofagus (<5 %)[4,5]. GIST i tunntarmen är vanligen mer aggressiva[6,7]. Medianåldern för att insjukna i GIST är 55–65 år och ungefär 10–20 personer/miljon invånare och år drabbas av denna sjukdom[4]. I Sverige diagnostiseras drygt 130 nya fall årligen[8,9].

Trots att forskarna under senare år allt mer kommit fram till att all GIST har en malign potential finns det fortfarande de som delar GIST i benign och malign. Agaimy et. al. menar att 1/3 av all GIST har ett malignt beteende[10] medan Hagberg menar att så mycket som hälften av all GIST är metastasbenägen[9]. Burkill et. al. menar däremot att 70–80 procent av all GIST är benigna och att det är vanligast med benigna GIST i ventrikeln där ration mellan benigna och maligna tumörer är 3-5:1[6]. Flera data har visat att drygt 30 procent av alla med GIST har metastaser vid diagnos och att metastasering sker vanligen till lever, oment och mesenterium[4].

Mutation som orsak

Med hjälp av immunhistokemi kunde Kindblom et. al detektera antikroppen CD117, som uttrycks i de flesta GIST[5], och som idag används vid diagnostiken av den samma. Det är en mutation i KIT-genen (75–80 %) eller PDGFR-alfa-genen (5–10 %) som bidrar till tumörutveckling[4,11]. Bland 10–15 procent av alla tumörer kan vi inte hitta några mutationer alls, varav dessa kallas för *wild type*-GIST[1,3,4].

Den vanligaste mutationen finns att hitta på KIT-genens elfte exon, men mutationer kan även uppstå i exon 9, 13, 14 och 17[4,8]. Vid ventrikel-GIST finns den vanligaste mutationen på den tredje regionen av KIT-genens elfte exon. Vad gäller PDGFR-alfa, finns mer än 80 procent av alla mutationer i exon 18, även om mutationer i exonerna 12 och 14 också går att hitta. Vid ventrikel-GIST finns ungefär 20 procent av mutationerna att hitta i PDGFR-alfa[1,4].

Symtom

GIST är vanligen en rund tumör som uppkommer från det submucosa lagret och kan variera i storlek från att vara ett antal millimeter till att bli mer än 40 cm stora. Morfologin kan variera från spolcelliga (70 %) och epiteloida (20 %) till pleomorfiska (10 %)[1,3,4,7].

Sjuttio procent av alla med GIST får symtom i form av GI-blödning (40 %), bukmassa (40 %) eller buksmärtor (20 %), medan de resterande 20–30 procent hittas incidentalt eller vid obduktion[1,7].

Utredning

En snabb diagnostik är av vikt för att kunna ge en bra och optimal behandling. Gastroskopi brukar vara förstahandsval med biopsitagning men även CT, ultraljud och även endoskopiskt ultraljud är av stor vikt i det diagnostiska arbetet, inte minst för att möjliggöra en god cytologisk diagnos. Det har funnits bekymmer för att tumören skall kunna sprida sig vid biopsier och trots att det rent teoretiskt är möjligt finns det endast ett fåtal fall beskrivna kring detta och någon större risk lär nog inte finnas[3,4,5,9].

Uppföljning

Ett av de största bekymren med GIST är att den recidiverar i hög grad. Trots att närmare 70 procent av GIST-patienterna får recidiv under de två första åren kan patienterna fortsätta att recidivera flera år framåt[5] och därför är det av stor vikt att noggrant följa upp dessa patienter när de väl genomgått kirurgi. *European Society for Medical Oncology* (ESMO) rekommenderar för intermediär- och högrisk GIST-patienter, CT var tredje-fjärde månad under tre år och därefter CT var sjätte månad under fem år och sedan årligen[4,12]. Då GIST är ett komplicerat och sällsynt sarkom är det mycket viktigt att den diskuteras, behandlas och handläggs vid multidiciplinära sarkomcenter[3].

Kirurgisk behandling

Den enda kurativa behandlingen vad gäller GIST är kirurgi. Essentiellt är att få till en R0-kirurgi då femårs överlevnaden visat sig vara 42 procent i jämförelse med endast nio procent om operationen är inkomplett[4]. Joensuu et. al. skrev att kirurgi ensamt i 60 procent av fallen där GIST är operabel är kurativt och att 59,9 procent av patienterna har en återfallsfri period på hela 15 år[13]. Hagberg menar att ungefär 50 procent av alla med GIST kan botas med kirurgi[9].

Medicinsk terapi

Kirurgi är dock inte alltid en tillräcklig åtgärd i behandlingen av GIST. Då GIST är resistent mot cytostatika är den farmakologiska behandlingen av stor vikt. Sedan år 2000 finns den kända leukemimedicinen Imatinib (Glivec) som både ökat den återfallsfria perioden och den totala överlevnaden[1,2]. Tyvärr fungerar inte Imatinib optimalt på alla GIST-patienter. Beroende på vilken exon av KIT-genen eller PDGFR-alfa-genen mutationen sitter på, får vi varierande svar på Imatinibbehandlingen. Det är även konstaterat att så kallad *wild-type* GIST svarar dåligt på Imatinib[3,4,8].

Flera studier har diskuterat värdet av neo-adjuvant och adjuvant behandling. Den första rekommenderas om en R0-kirurgi kan möjliggöras eller om tumören är lokaliserad och inoperabel. Behandlingen bör i så fall fortgå mellan sex–tolv månader[3,4]. Tyvärr är det så att ungefär 15 procent av patienterna inte svarar på Imatinib och riskerar då att under denna tid utveckla en progression av sjukdomen. Därför är det av största vikt att följa upp patienten noggrant inte minst med PET[3].

Vad gäller den adjuvanta behandlingen rekommenderas Imatinibbehandling vid GIST med hög recidivrisk, eller vid metastaserande eller recidiverande GIST[3]. I en av de första studierna kring detta, studien ACOSOG Z9000, såg forskarna färre recidiv och en ökad totalöverlevnad[4]. I studien SSG XVIII, där även den svenska sarkomgruppen deltog, studerades 400 högrisk-patienter som genomgått kirurgi. Forskarna jämförde 36-månaders Imatinibbehandling med tolv-månaders. Den femårs återfallsfria perioden visade sig vara 66 procent för de som fick behandlingen under tre år och 48 procent för de som behandlades under ett år. Femårs överlevnaden var 92 respektive 82 procent. Studien slutsats blev bland annat en rekommendation på adjuvant behandling om 36-månader[11,14].

Tyvärr är behandlingssvikt och resistensutveckling vid Imatinibbehandling ett stort problem och beror på sekundära mutationer[3,5,12,14]. Den genomsnittliga effekten av Imatinib är vanligtvis två år innan resistens utvecklas[3]. Enligt Cameron et. al. uppkommer resistens sällan om den inte utvecklas under de två första åren[12]. Av vikt är att behandlingen inte avslutas tills patienten tydligt visar tecken på svikt, då ett avbrytande av Imatinib bidrar till en snabb progress av sjukdomen. Vid svikt skall en andra generations TKI som Sunitinib (sutent) användas, som tyvärr har en genomsnittlig effekt på sex månader. Vid svikt av även andra generationens TKI kan mediciner som Sorafenib och Nilotnib användas[3]. Just nu pågår det en randomiserad dubbel-blind placebo studie sponsrat av läkemedelsbolaget Bayer där man tittar närmare på Regorafenib[15].

Prognos

Under årens gång har flertalet studier utförts och publicerats där forskarna diskuterat prognosen för GIST. Den första var av Fletcher et. al. som år 2002 föreslog en risktabell (tabell 1)

Riskgruppering	Storlek	Mitotiskt index
Mycket låg	< 2 cm	< 5/50 HPF
Låg	2-5 cm	< 5/50 HPF
Intermediär	< 5 cm 5-10 cm	> 5/50 HPF < 5/50 HPF
Hög	> 5 cm > 10 cm	> 5/50 Oberoende av mitotisk-index

Tabell 1. Fletcher et. al. Beräkning av risk för aggressiv beteende hos GIST.

Mitotiskt index	Storlek	Ventriculus	Duodenum	Jejunum/ Ileum	Rectum
≤ 5/50 HPF	≤2 cm	0%	0%	0%	0%
	>2 ≤5 cm	Mycket låg 1,9%	Låg 8,3%	Låg 4,3%	Låg 8,5%
	>5 ≤10 cm	Låg 3,6%	Otillräcklig data	Intermediär 24%	Otillräcklig data
	>10 cm	Intermediär 10%	Hög 34%	Hög 52%	Hög 57%
> 5/50 HPF	≤2 cm	0%	Otillräcklig data	Hög	Hög 54%
	>2 ≤5 cm	Intermediär 16%	Hög 50%	Hög 73%	Hög 52%
	>5 ≤10 cm	Hög 55%	Otillräcklig data	Hög 85%	Otillräcklig data
	>10 cm	Hög 86%	Hög 86%	Hög 90%	Hög 71%

Tabell 2. Miettinen och Lasota. Beräkning av risk för metastas och tumörrelaterad dödlighet hos patienter med GIST.

med fokus på dels tumörstorlek och dels mitotiskt index. Med hjälp av tabellen kan man räkna ut aggressivt beteende hos GIST och därmed även risk för recidiv[4,16]. Miettinen et. al ansåg att Fletchers risktabell var bristfällig och att den saknade en tredje faktor, nämligen tumörlokalisationen. År 2006 presenterade således Miettinen et. al en ny risktabell (tabell 2)[4,17].

Goh et. al. jämförde år 2008 Fletchers risktabell med Miettienens, och kom fram till att den senare var bättre i att prediktera prognos[18].

Den största studien gällande ventrikel-GIST utfördes av Miettinen et. al. 2004 och visade då att den tumörrelaterade dödligheten var 17 procent samt att risken för metastas är 3, 11, 15 respektive 86 procent för tumörer i ”väldigt lågrisk-gruppen”, ”lågrisk-gruppen”, ”intermediärrisk-gruppen” och ”högrisk-gruppen”[7,19].

Trots att GIST är en potentiellt livsfarlig sjukdom, är den långt ifrån en dödsdom för den som drabbas av den. Prognosen är i allmänhet mycket bättre än andra cancerformer främst efter Imatinibbehandlingens intåg. ■

Referenser

1. Tan B C, Zhi W, Shahzad G, et. al. Gastrointestinal stromal tumors: a review of case reports, diagnosis, treatment, and future directions. ISRN Gastroenterol. 2012;2012:595968 [finns endast i elektronisk version varav artikel id lämnas istället för sidor]
2. Nilsson B, Bumming P, Meis-Kindblom M J, et al. Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era--a population-based study in western Sweden. Cancer. 2005;103(4):821-9.
3. Eriksson M. Gastrointestinal stromatumör - Ny sjukdom, ny behandling och nya utmaningar. Onkologi i Sverige. 2011;2:70-5.
4. Beham W A, Schaefer I-M, Sculer P, et. al. Gastrointestinal stromal tumors. Int J Colorectal Dis. 2012;27(6):689-700.
5. Blegen H, Åhlen J. Gastrointestinala stromacellstumörer (GIST). Svensk kirurgi. 2006;3.
6. Burkill J C G, Badran M, Al-Muderls O, et. al. Malignant gastrointestinal stromal tumor: distribution, imaging features, and pattern of metastatic spread. Radiology. 2003;226(2):527-32.
7. Demetri D G, Morgan J, Chandrajit P R. Uptodate. Epidemiology, classification, clinical presentation, prognostic features, and diagnostic work-up of gastrointestinal mesenchymal neoplasms including GIST. 3 jan 2012. [Citerat 12 juni 2012]. http://www.uptodate.com
8. Ahlman H, Nilsson O, Nilsson B. Resistens mot tyrosinkinashämmare vid behandling av GIST – Nya behandlingsmöjligheter skymtar. Läkartidningen. 2009:106(50-51):3424-29.
9. Hagberg H. Internetmedicin. Gastrointestinal stromalcellstumör (GIST). 1 april 2012. [Citerat 8 juli 2012]. http://www.internetmedicin.se/dyn_main.asp?page=1604
10. Agaimy A, Vassos N, Wunsch H P, et. al. Impact of serosal involvement/extramural growth on the risk of synchronous and metachronous peritoneal spread in gastrointestinal stromal tumors: proposal for a macroscopic classification of GIST. Int J Clin Exp Pathol. 2012;5(1):12-22.
11. Joensuu H, Eriksson M, Sundby K, et. al. One vs three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial. JAMA. 2012;307(12):1265-72.
12. Cameron S, Schaefer I-M, Schwoerer H, et. al. Ten Years of Treatment with 400 mg Imatinib per Day in a Case of Advanced Gastrointestinal Stromal Tumor. Case Rep Oncol. 2011;4(3):505-11.
13. 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(3):265-74.
14. Demetri D G, Morgan J, Chandrajit P R. Uptodate. Adjuvant and neoadjuvant imatinib for gastrointestinal stromal tumors. 30 mars 2012. [Citerat 12 juni 2012]. http://www.uptodate.com
15. Clinicaltrials. Study of Regorafenib as a 3rd-line or Greater Treatment for Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST) (GRID). 17 dec 2010. [Citerat 8 juli 2012]. http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01271712
16. Fletcher C D, Berman J J, Corless C, et. al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. Hum pathol. 2002;33(5):459-65.
17. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. Semin Diagn Pathol. 2006;23(2):70-83.
18. Goh B K, Chow P K, Yap W M, et. al. Which is the optimal risk stratification system for surgically treated localized primary GIST? Comparison of three contemporary prognostic criteria in 171 tumors and a proposal for a modified Armed Forces Institute of Pathology risk criteria. Ann Surg Oncol. 2008;15(8):2153-63.
19. Miettinen M, Sobin L H, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up. Am J Surg Pathol. 2005;29(1):52-68.