Medicinsk behandling til patienter med Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST)

Version 2.0

GODKENDT
Faglig godkendelse
10. januar 2024 (DSG)
Administrativ godkendelse
18. januar 2024 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION
Planlagt: 10. januar 2027

INDEKSERING
DSG, gastrointestinal stromal tumor, medicinsk behandling

Indholdsfortegnelse

Nyt siden sidst (ændringslog) 2
1. Anbefalinger (Quick guide) 3
Før opstart af onkologisk behandling 3
Adjuverende behandling 3
Neoadjuverende behandling 4
Livslang onkologisk behandling 5
Monitorering og opfølgning 6
2. Introduktion 7
3. Grundlag 9
Før opstart af onkologisk behandling 9
Adjuverende behandling 11
Neoadjuverende behandling 14
Livslang onkologisk behandling 17
Monitorering og opfølgning 28
4. Referencer 30
5. Metode 39
6. Monitoreringsplan 41
7. Bilag 42
Bilag 1 – Søgeprotokol 42
Bilag 2 – Flowchart 45
Bilag 3 – Evidenstabel adjuverende onkologisk behandling 48
Bilag 4 – Evidenstabel neoadjuverende onkologisk behandling 52
Bilag 5 – Evidenstabel livslang onkologisk behandling 54
Bilag 6 - Risikostratificering 69
8. Om denne kliniske retningslinje 73

Nyt siden sidst (ændringslog)

Nyt siden version 1.0 og 1.1

Retningslinjeafsnit	**Beskrivelse af ændring**
Anbefalinger	Formuleringer af eksisterende anbefalinger er ændret og nye anbefalinger er tilføjet.
Litteratursøgning	Litteratursøgning er foretaget på ny.
Litteratur- og evidensgennemgang	Litteratur- og evidensgennemgang er foretaget på ny. Primært inkluderet studier med ≥30 patienter med GIST.
Referencer	Referencer er opdateret.
Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift	Nej. Men hvis nogle af de nye EMA/FDA godkendte behandlinger også bliver godkendt af Medicinrådet kan det føre til merudgifter.

1. Anbefalinger (Quick guide)

Før opstart af onkologisk behandling

1. **Baseline risikovurdering ifølge Armed Forces Institute of Pathology (AFIP) criteria med mitosetal, tumorstørrelse og tumorlokalisation bør foreligge før opstart af onkologisk behandling (A)**

2. **Der skal foretages central revision af biopsi/resektat på et sarkomcenter inkl. mutationsanalyse (D)**

3. **Svar på mutationsanalyse af *KIT* og *PDGFRA* bør foreligge ved opstart af onkologisk behandling. Alternativt bør svaret på mutationsanalysen rapporteres kort tid efter opstart af den onkologiske behandling (B)**

4. ***SDH*, *BRAF* og *NTRK* bør analyseres ved *KIT* og *PDGFRA* wildtype GIST (D)**

Adjuverende behandling

5. **Som udgangspunkt bruges baseline risikovurdering ved stillingtagen til adjuverende behandling. I tilfælde af neoadjuverende behandling er den højeste risikoprofil (præ/postoperativt) bestemmende for patientens videre behandling (D)**

6. **Adjuverende behandling med imatinib 400 mg dagligt i minimum 3 år skal tilbydes patienter med sensitive typer af GIST (ikke GIST med mutation sv.t. *PDGFRA* exon 18 D842V, *BRAF*, eller GIST med *NTRK*-genfusion, *SDH*-mangel eller *NF1*-relateret GIST) med høj risiko for recidiv iflg. AFIP criteria af Miettinen et al. (A)**

7. **Adjuverende behandling med imatinib 400 mg dagligt i 3 år bør overvejes til patienter med intermediær risiko for recidiv efter individuel vurdering og i samråd med patienten (C)**

8. **Adjuverende behandling kan tilbydes patienter med høj risiko GIST iflg. AFIP criteria af Miettinen et al. efter resektion forudgået af neoadjuverende behandling. Endelig beslutning tages i samråd med patienten idet gevinst må opvejes mod bivirkninger til behandlingen (C)**

9. **Adjuverende behandling med imatinib 400 mg dagligt bør også tilbydes til patienter med en KIT exon 9 muteret GIST i minimum 3 år (B)**

10. **Adjuverende behandling bør undlades til patienter med *PDGFRA* exon 18 D842V mutation pga. resistens overfor imatinib (B)**

11. **Adjuverende behandling bør undgås til patienter med NF1-relateret GIST, GIST med SDH-mangel, BRAF-muteret og NTRK-genfusion positiv GIST (D). Til patienter med GIST med SDH-mangel kan sunitinib overvejes i samråd med patienten som adjuverende behandling (D)**

12. **Ved tidligere kirurgisk resektion som potentielt kan føre til reduceret plasmakoncentration af imatinib (f.eks. korttarmsyndrom) eller ved svær toksicitet under behandling med imatinib kan plasmakoncentrationsmåling af imatinib overvejes (D)**

Neoadjuverende behandling

13. **Neoadjuverende behandling bør overvejes til patienter med lokalavanceret, ikke operabel GIST eller hvor kirurgisk morbiditet ville reduceres ved tumorreduktion (B)**

14. **Imatinib bør bruges som neoadjuverende behandling til patienter med *KIT* eller *PDGFRA* mutationer (undtaget en *PDGFRA* exon 18 D842V mutation) (B)**

15. **Ved tidligere kirurgisk resektion som potentielt kan føre til reduceret plasmakoncentration af imatinib (f.eks. korttarmsyndrom), svær toksicitet eller uventet utilstrækkeligt respons på behandling med imatinib kan plasmakoncentrationsmåling af imatinib overvejes (D)**

16. **Avapritinib bør overvejes som neoadjuverende behandling til patienter med en *PDGFRA* exon 18 D842V mutation (B). Se afsnit "bemærkninger og overvejelser".**

17. **Larotrectinib eller entrectinib bør overvejes som neoadjuverende behandling til patienter med en NTRK genfusion (B). Se afsnit "bemærkninger og overvejelser".**

18. **Dabrafenib + trametinib bør overvejes til patienter med en *BRAF* V600E mutationer (D). Se afsnit "bemærkninger og overvejelser".**

19. **Sunitinib bør overvejes som neoadjuverende behandling til patienter med GIST med SDH-mangel (B)**

20. **Den neoadjuverende behandling bør fortsætte til maksimalt behandlingsrespons, typisk 6-12 måneder (D)**

Livslang onkologisk behandling

21. **Imatinib 400 mg daglig skal tilbydes som 1. linje behandling ved avanceret GIST (undtaget GIST med mutation sv.t. *KIT* exon 9, *PDGFRA* exon 18 D842V, *BRAF* V600E, GIST med *NTRK* genfusion eller *SDH*-mangel) indtil progression (A)**

22. **Ved tidligere kirurgisk resektion som potentielt kan føre til reduceret plasmakoncentration af imatinib (f.eks. korttarmsyndrom), svær toksicitet eller uventet utilstrækkeligt respons på behandling med imatinib kan plasmakoncentrationsmåling af imatinib overvejes (D)**

23. **Ved progression på imatinib 400 mg daglig kan dosisøgning til imatinib 400 mg x 2 dagligt forsøges (B)**

24. **Sunitinib i intermitterende (50 mg daglig i 4 uger efterfulgt af 2 ugers pause) eller kontinuerlig dosering (37.5 mg daglig) skal tilbydes som 2. linje behandling efter progression og/eller intolerance overfor imatinib (A)**

25. **Regorafenib 160 mg daglig i 3 uger efterfulgt af en uges pause skal tilbydes som 3. linje behandling ved progression og/eller intolerance overfor imatinib og sunitinib (A)**

26. **Ripretinib 150 mg daglig skal tilbydes som 4. linje behandling ved progression og/eller intolerance overfor imatinib, sunitinib og regorafenib (A). Se afsnit "bemærkninger og overvejelser".**

27. **For patienter med GIST som progredierer under- eller ikke tolererer behandling med de 4 godkendte behandlinger (imatinib, sunitinib, regorafenib og ripretinib) kan følgende behandlinger overvejes: sorafenib, nilotinib, pazopanib, avapritinib, cabozantinib, ponatinib, dosisøgning af ripretinib og everolimus i kombination med imatinib (B). De foreslåede behandlingsmuligheder er ikke listet i prioriteret rækkefølge.**

28. **Imatinib 400 mg x 2 daglig skal tilbydes som 1. linje behandling ved avanceret GIST med mutation i *KIT* exon 9 (A)**

29. **Avapritinib 300 mg daglig skal tilbydes som 1. linje behandling til patienter med avanceret GIST med *PDGFRA* exon 18 D842V mutation (B). Se afsnit "bemærkninger og overvejelser".**

30. **Dasatanib kan overvejes til patienter med avanceret GIST med *PDGFRA* exon 18 D842V mutation som progredierer på avapritinib (D)**

31. **Larotrectinib eller entrectinib skal tilbydes som 1. linje behandling til patienter med en NTRK genfusion (B). Se afsnit "bemærkninger og overvejelser".**

32. **Til patienter med en *BRAF* V600E muteret GIST kan dabrafenib + trametinib overvejes (D). Se afsnit "bemærkninger og overvejelser".**

33. **Til patienter med en GIST med SDH-mangel bør sunitinib, regorafenib, pazopanib,imatinib i kombination med binimetinib eller temozolamid overvejes som 1. linje behandling (B-D). Se afsnit "bemærkninger og overvejelser".**

34. **For patienter med GIST bør der stræbes efter en kontinuerlig behandling med tyrosin kinase inhibitorer (TKI'er) med færrest og kortest mulige pauser (A)**

35. **Når behandlingsmuligheder er udtømte, kan reintroduktion af imatinib 400 mg forsøges (B)**

36. **Livslang onkologisk behandling bør tilbydes patienter med tumorruptur (C) eller recidiv (D)**

Monitorering og opfølgning

37. **Patienter i adjuverende behandling bør monitoreres med CT abdomen og røntgen af thorax ca. hver 3.-4. måned (D)**

38. **Patienter i livslang behandling bør monitoreres med CT abdomen og røntgen/CT af thorax i 3-6 måneders intervaller fastlagt efter individuel vurdering (D)**

39. **Patienter i neoadjuverende behandling kan med fordel følges med [18F]2-fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG)-PET-CT for tidlig vurdering af behandlingsrespons og monitoreres hver 3. måned (C)**

40. **Patienter skal tilbydes opfølgning med CT-abdomen og røntgen af thorax i 5 år efter afsluttet adjuverende behandling. I de første 2 år skal patienterne følges hver 3.-4. måned og derefter hver 6. måned (D)**

41. **Patienter med GIST med SDH-mangel kan overvejes at følges >5 år efter operation (D)**

2. Introduktion

Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST) er den hyppigste mesenkymale tumor udgående fra mavetarmkanalen (1). Incidensen er 10-15 per million indbyggere svarende til ca. 60-90 nye tilfælde om året i Danmark (2) .

Historisk var recidivraten 5, 10 og 15 år efter operation for lokal GIST hhv. 70%, 90% og 95% når kirurgi var den eneste behandlingsmulighed for patienter med GIST (3, 4).

Traditionel kemoterapi er vist ineffektivt i behandling af patienter med GIST med en objektiv respons rate på <2% (5). Imatinib, en tyrosin kinase inhibitor (TKI), blev godkendt til behandling af GIST i 2002 og startede en ny era af målrettet onkologisk behandling. Siden godkendelse af imatinib blev der observeret en forbedret overlevelse (OS) fra en median OS på ca. 20 måneder (6) til 57 måneder (7) for patienter med avanceret GIST.

Tumorlokalisation, tumorstørrelse, mitosetal (8), receptor tyrosin kinase KIT (*KIT*) og platelet-derived growth factor receptor A (*PDGFRA*) mutationsstatus (9, 10) har prognostisk værdi hos patienter med lokal GIST. Tre molekylære subgrupper er blevet præsenteret på basis af *KIT*, *PDGFRA* og B-Raf proto-oncogene (*BRAF*) mutationsstatus, som beskriver naturforløbet for disse subgrupper (11), tabel 1.

Tabel 1 – naturforløb for patienter med GIST med forskellige *KIT*, *PDGFRA* og *BRAF* mutationsstatus (11)

Prognosegruppe	***KIT*, *PDGFRA* og *BRAF* mutationsstatus**
Gruppe I – god prognose	*PDGFRA* exon 12 mutation *BRAF* mutation *KIT* exon 13 mutation
Gruppe II – intermediær prognose	*KIT*, *PDGFRA* og *BRAF* wildtype *KIT* exon 17 mutation *PDGFRA* exon 14 mutation *PDGFRA* exon 18 D842V mutation
Gruppe III – dårlig prognose	*KIT* exon 9 mutation *KIT* exon 11 mutation *PDGFRA* exon 18 non-D842V mutation

KIT og *PDGFRA* mutationsstatus er nødvendige i beslutningstagningen vedrørende behandlingsstrategi. Behandlingsrespons på imatinib er højest hos patienter med *KIT* exon 11 mutation (85%), væsentligt lavere for patienter med *KIT* exon 9 mutation (45%), lav for patienter med *KIT* og *PDGFRA* wildtype og ikke-eksisterende for patienter med *PDGFRA* exon 18 D842V mutation (12).

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark. Da GIST er en sjælden sygdom, er det afgørende med nationalt og internationalt samarbejde vedrørende retningslinjer for behandling og kliniske studier.

Patientgruppe

Retningslinjen dækker patienter med GIST der er egnede til medicinsk onkologisk behandling enten som adjuverende-, neoadjuverende eller livslang behandling. Retningslinjen dækker kun voksne patienter med GIST, dvs. patienter over 18 år.

Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal primært understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet, hvorfor den primære målgruppe er klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen. Retningslinjen er vejledende og må aldrig træde i stedet for en individualiseret lægelig vurdering. Da behandlingen af GIST er centraliseret til 2 nationale centre, er denne retningslinje primært udarbejdet til sundhedspersonale (læger og sygeplejersker) på de to centre.

3. Grundlag

Før opstart af onkologisk behandling

1. **Baseline risikovurdering ifølge Armed Forces Institute of Pathology (AFIP) criteria med mitosetal, tumorstørrelse og tumorlokalisation bør foreligge før opstart af onkologisk behandling (A)**

2. **Der skal foretages central revision af biopsi/resektat på et sarkomcenter inkl. mutationsanalyse (D)**

3. **Svar på mutationsanalyse af *KIT* og *PDGFRA* bør foreligge ved opstart af onkologisk behandling. Alternativt bør svaret på mutationsanalysen rapporteres kort tid efter opstart af den onkologiske behandling (B)**

4. ***SDH, BRAF* og *NTRK* bør analyseres ved *KIT* og *PDGFRA* wildtype GIST (D)**

Litteratur og evidensgennemgang

Der er brugt flere forskellige risiko klassifikationer i studier som undersøger adjuverende og neoadjuverende behandling indenfor GIST, tabel 2. AFIP criteria af Miettinen et al. (8) fra 2006 er den mest brugte risikovurderingsmodel til GIST. Denne model inkluderer tumorstørrelse, mitosetal og tumorlokalisation i risikovurderingen og er vist i tabel 3 med markering af tilsvarende WHO kategorier (13).

Respons på behandling med imatinib afhænger af *KIT* og *PDGFRA* mutationsstatus. Derfor er målet at der skal foreligge *KIT* og *PDGFRA* mutationsstatus inden for 2-3 uger efter start af behandling idet patienten starter per standard med imatinib 400 mg, som så kan ændres hvis svar indicerer det.

For patienter med *KIT* og *PDGFRA* wildtype GIST bør succinat dehydrogenase (*SDH*), *BRAF* og neurotrophic tyrosine receptor kinase (*NTRK*) analyseres da ændringer i disse gener kan have betydning for valg af behandling. Se mere under afsnit ”Livslang onkologisk behandling”.

Patientværdier og – præferencer

Ikke relevant.

Rationale

Rationalet for anbefalingerne er en ensartet, god klinisk praksis, som skal skabe grundlaget for valg af korrekt behandling.

Bemærkninger og overvejelser

Der er ingen særlige bemærkninger eller overvejelser.

Tabel 2. Risikoklassifikation af GIST

Risikoklassifikation	Evalueringskriterie
AFIP criteria (8)	Tumorstørrelse Tumorlokalisation Mitosetal
NIH consensus criteria (14)	Tumorstørrelse Mitosetal
Modified NIH consensus criteria[1] (15)	Tumorstørrelse Tumorlokalisation[2] Mitosetal Tumorruptur
WHO classification of Tumours, GIST (13)	Tumorstørrelse Tumorlokalisation Mitosetal

Se bilag 6 for fuld beskrivelse af de forskellige risikoklassifikationer.
[1] GIST med tumorruptur og anden lokalisation end ventriklen er i denne model evalueret som høj risiko GIST uafhængig af andre tumorforhold.
[2] Ventrikel vs. ikke-ventrikel

Forkortelser: Gastrointestinal Stromal Tumour (GIST), the Armed Forces Institute of Pathology (AFIP), National Institutes of Health (NIH), World Health Organization (WHO)

Tabel 3. Risikoklassifikation baseret på AFIP criteria (8) med markering af tilsvarende WHO kategori (13)

WHO kategori	Tumorparametre		Procentdel med progression			
	Tumorstørrelse (cm)	Mitosetal (mitoser/5mm²)	Ventrikel	Tyndtarm	Duodenum	Rektum
1	≤ 2	≤ 5	0	0	0	0
2	> 2 til ≤ 5	≤ 5	1.9	4.3	8.3	8.5
3a	> 5 til ≤ 10	≤ 5	3.6	24	34 [B]	57 [B]
3b	> 10	≤ 5	12	52	34 [B]	57 [A,B]
4	≤ 2	> 5	0 [A]	50 [A]	[C]	54
5	> 2 til ≤ 5	> 5	16	73	50	52
6a	> 5 til ≤ 10	> 5	55	85	86 [B]	71 [B]
6b	> 10	> 5	86	90	86 [B]	71 [B]

A: Baseret på grupper med få patienter
B: Gruppe 3a og 3b samt 6a og 6b er kombineret for duodenal og rektal GIST pga. få patienter i disse grupper.
C: Ingen patienter med tumores tilhørende denne kategori var inkluderet i studiet.

Farvemarkering af risiko for progression: ingen risiko, meget lav risiko, lav risiko, intermediær risiko og høj risiko

Adjuverende behandling

5. **Som udgangspunkt bruges baseline risikovurdering ved stillingtagen til adjuverende behandling. I tilfælde af neoadjuverende behandling er den højeste risikoprofil (præ/postoperativt) bestemmende for patientens videre behandling (D)**

6. **Adjuverende behandling med imatinib 400 mg dagligt i minimum 3 år skal tilbydes patienter med sensitive typer af GIST (ikke GIST med mutation sv.t. *PDGFRA* exon 18 D842V, *BRAF*, eller GIST med *NTRK*-genfusion, *SDH*-mangel eller *NF1*-relateret GIST) med høj risiko for recidiv iflg. AFIP criteria af Miettinen et al. (A)**

7. **Adjuverende behandling med imatinib 400 mg dagligt i 3 år bør overvejes til patienter med intermediær risiko for recidiv efter individuel vurdering og i samråd med patienten (C)**

8. **Adjuverende behandling kan tilbydes patienter med høj risiko GIST iflg. AFIP criteria af Miettinen et al. efter resektion forudgået af neoadjuverende behandling. Endelig beslutning tages i samråd med patienten idet gevinst må opvejes mod bivirkninger til behandlingen (C)**

9. **Adjuverende behandling med imatinib 400 mg dagligt bør også tilbydes til patienter med en KIT exon 9 muteret GIST i minimum 3 år (B)**

10. **Adjuverende behandling bør undlades til patienter med *PDGFRA* exon 18 D842V mutation pga. resistens overfor imatinib (B)**

11. **Adjuverende behandling bør undgås til patienter med NF1-relateret GIST, GIST med SDH-mangel, BRAF-muteret og NTRK-genfusion positiv GIST (D). Til patienter med GIST med SDH-mangel kan sunitinib overvejes i samråd med patienten som adjuverende behandling (D)**

12. **Ved tidligere kirurgisk resektion som potentielt kan føre til reduceret plasmakoncentration af imatinib (f.eks. korttarmsyndrom) eller ved svær toksicitet under behandling med imatinib kan plasmakoncentrationsmåling af imatinib overvejes (D)**

Litteratur og evidensgennemgang

Tre randomized controlled trials (RCTs) (16-18), fire kohorte studier (19-22) og et retrospektive studie (23) (se evidenstabel "adjuverende onkologisk behandling", bilag 3) danner grundlag for følgende anbefalinger.

Et års adjuverende behandling med imatinib efter resektion af lokaliseret GIST (≥3 cm) førte til en signifikant bedre recurrence-free survival (RFS) sammenlignet med placebo ved 74 måneders follow-up i et randomiseret fase III, dobbeltblindet studie (ACOSOG Z9001) (16). Crossover var tilladt ved recidiv og overlevelsen (OS)

var derfor ikke signifikant forskellig mellem de to arme [1b]. Dette studie førte til en fremskyndet godkendelse af adjuverende imatinib i 2001.

Et fase III randomiseret intergroup trial (EORTC 62024) (17) viste at to års adjuverende behandling med imatinib gav en signifikant længere RFS end observation alene for patienter med lokaliseret, intermediær til høj risiko GIST iht. National Institutes of Health (NIH) consensus criteria (14) efter R0-R1 kirurgi eller tumorruptur [1b]. NIH consensus criteria er baseret på tumorstørrelse og mitosetal (tabel 1). En supplerende analyse blev foretaget med modificerede NIH consensus criteria (15) som har suppleret risikovurderingen med tumorruptur og tumorlokalisation (ventrikel vs. non-ventrikel GIST). GIST med tumorruptur og lokalisation andre steder end ventriklen vurderes i denne model til høj risiko uafhængig af øvrige tumorforhold. RFS var signifikant forskellig mellem imatinib og kontrolarm for høj risiko GIST men ikke intermediær og lav risiko GIST.

Skandinavisk sarkomgruppe undersøgte i et randomiseret fase III studie (SSG XVIII/AIO) (18, 24, 25) om tre års adjuverende behandling med imatinib var bedre end et års behandling for patienter med højrisiko GIST ifølge modificerede NIH consensus criteria (15). Patienter som modtaget tre års adjuverende behandling havde en længere RFS og OS sammenlignet med patienter som modtaget et års behandling både ved fem og ti års follow-up (5 års RFS: 71.1% vs. 52.3 %, p<0.001; 5 års OS: 91.9% vs. 85.3 %, p=0.036; 10 års RFS: 52.5% vs. 41.8 %, p=0.003; 10 års OS: 79.0% vs. 65.3 %, p: 0.004). Studiet rapporterede også lave recidivrater under behandling på 2.0% og 6.1% i grupperne i et og tre års adjuverende behandling [1b].

I et fase II studie, PERSIST-5 (22) (n=91), undersøgtes 5 års adjuverende behandling med imatinib hos patienter med makroskopisk komplet reseceret GIST med intermediær til høj risiko. Den estimerede 5-års RFS var på 90% [2b]. I alt fik syv patienter et recidiv, én før og seks patienter efter ophørt adjuverende behandling. Den patient som fik et recidiv under behandlingen, havde en imatinib-resistent mutation, *PDGFRA* exon 18 D842V. Af de seks patienter som fik recidiv efter ophørt behandling havde fem stoppet behandlingen før tid pga. patientens ønske eller bivirkninger. Derudover havde fem af patienterne som fik recidiv efter ophørt behandling genotyper som er mindre sensitive/resistente overfor imatinib: *PDGFRA* exon 18 D842V mutation, *KIT* exon 9 mutation eller wildtype in *KIT* og *PDGFRA*.

Der foreligger ikke evidens for adjuverende behandling med imatinib for patienter med AFIP criteria intermediær risiko.

Som udgangspunkt bruges baseline risikovurdering ved stillingtagen til adjuverende behandling. I tilfælde af neoadjuverende behandling er den højeste risikoprofil (præ/postoperativt) bestemmende for patientens videre behandling [5]. Grunden til at der potentielt kan være en højere risikoprofil efter neoadjuverende behandling er at mitosetallet baseline ofte er talt i en biopsi (et udsnit af tumor med begrænset vævsmateriale med risiko for sampling error) til forskel fra efter neoadjuverende behandling hvor mitosetallet er talt i et resektat. Biopsien kan være taget fra et område i tumor med lille mitoseaktivitet og som dermed ikke var repræsentativt for hele tumoren.

Adjuverende behandling med imatinib og andre TKIer til patienter med *PDGFRA* exon 18 D842V mutation bør undlades pga. resistens.

I et fase I studie (NAVIGATOR) (26) har avapritinib vist effekt hos patienter med *PDGFRA* exon 18 D842V muteret avanceret GIST. Avapritinib er ikke afprøvet i adjuverende øjemed. Aktuelt er der ingen adjuverende behandlingsmuligheder for denne patientgruppe. Læs mere om studiet i afsnittet "Livslang onkologisk behandling".

I RTOG 0132-studiet (27) (læs mere om studiet i afsnittet "Neoadjuverende behandling") undersøgtes effekten af neoadjuverende imatinib hos patienter med GIST. Efter resektion modtog patienterne to års adjuverende behandling med imatinib. Progression-free survival (PFS) faldt fra 83% ved to år til 57% ved fem år formentlig som et resultat af ophørt adjuverende behandling (27, 28) [2b].

I European Society for Medical Oncology (ESMO) guidelines (29) står der skrevet at adjuverende behandling bør undgås til patienter med NF1-relateret GIST, GIST med SDH-mangel, BRAF-muteret og NTRK-genfusion positiv GIST [4].

Resultaterne fra et retrospektivt studie af Boikos SA et al. (30) viste at patienter med GIST med SDH-mangel havde dårlig respons på imatinib (ORR: 2%, 1/49 patienter) men en højere respons på sunitinib (ORR: 18%, 7/38 patienter) [2b]. Sunitinib er ikke undersøgt i adjuverende setting hos patienter med GIST med SDH-mangel [5].

For baggrund vedrørende plasmakoncentrationsmåling for imatinib, se venligst afsnittet "Imatinib" under "Livslang onkologisk behandling".

Patientværdier og – præferencer

Valg af adjuverende behandling vil ikke afhænge af patientens præferencer. Hvis patienten oplever bivirkninger under behandling, f.eks. i form af kvalme eller diarré, gives understøttende behandling. Såfremt patienten eller lægen vurderer at bivirkningerne er alvorlige, kan man i samråd vælge at dosisreducere (i en periode eller permanent) eller overveje behandlingsskift til f.eks. nilotinib.

Rationale

For patienter med høj risiko GIST foreligger overbevisende data fra randomiserede studier på at adjuverende behandling med imatinib har god effekt, samt at tre års adjuverende behandling er bedre end et år. Bivirkningerne i studierne var lette til moderate og håndterbare. Derfor anbefales tre års adjuverende behandling til patienter med høj risiko GIST. Om adjuverende behandling med varighed over tre år er bedre end tre år vides ikke på nuværende tidspunkt. Dette undersøges i et igangværende prospektivt, randomiseret, multicenter fase III studie af Skandinavisk Sarkom Gruppe (SSG XXII, NCT02413736) hvor patienter med høj risiko GIST randomiseres til tre vs. fem års adjuverende behandling. Studiet forventes slutført i 2028.

Studierne undersøgende effekten af adjuverende behandling hos patienter med GIST har baseret risikovurderingerne på forskellige modeller for risikostratificering. For intermediær risiko GIST, er der fortsat ikke overbevisende data om effekten af adjuverende behandling da der ikke er nogen studier som undersøgt effekten af behandling for denne gruppe alene. Foreliggende guidelines er heller ikke entydige over håndtering af patienter med intermediær risiko GIST. Ifølge ESMO guidelines bør stillingtagen til adjuverende behandling til patienter med intermediær risiko GIST tages i en individuel fælles beslutningsproces (29). Ifølge National

Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines bør patienter med intermediær risiko GIST tilbydes adjuverende behandling med imatinib (31). NCCN og ESMO guidelines skriver ikke hvor lang tid den adjuverende behandling for patienter med intermediær risiko GIST bør vare. ESMO og NCCN guidelines skriver heller ikke hvilken risikoklassifikation som bør bruges.

Vi har tilladt os at bruge AFIP criteria af Miettinen et al. (8) som grundlag for anbefalingerne om adjuverende behandling. Tabel 3 viser AFIP criteria med angivelse af risiko for recidiv vurderet som ingen til høj risiko samt WHO-kategori.

Patienter med en *KIT* exon 9 muteret GIST bør få imatinib 800 mg som 1. linje behandling ved avanceret sygdom da en højere dosis har vist hhv. en større respons rate og PFS i flere studier. Det er ikke undersøgt i RCTs om patienter med *KIT* exon 9 muteret GIST har bedre effekt af imatinib 800 mg også i adjuverende øjemed. Derfor anbefales imatinib 400 mg som adjuverende behandling også til patienter med *KIT* exon 9 muteret GIST.

Den nyeste ESMO guideline (29) anbefaler ikke adjuverende behandling til patienter med særlige genotyper som f.eks. GIST relateret til NF-1 og GIST med SDH-mangel. Ved manifest sygdom foreligger der et studie som viser at patienter med GIST med SDH-mangel har en ORR på 18% på behandling med sunitinib. Derfor kan adjuverende behandling med sunitinib overvejes selvom evidensgrundlaget er lavt.

Bemærkninger og overvejelser

Den beskrevne adjuverende behandling af GIST er allerede veletableret standard i Danmark. Der er således ingen logistiske udfordringer i at efterleve anbefalingerne.

Neoadjuverende behandling

13. **Neoadjuverende behandling bør overvejes til patienter med lokalavanceret, ikke operabel GIST eller hvor kirurgisk morbiditet ville reduceres ved tumorreduktion (B)**

14. **Imatinib bør bruges som neoadjuverende behandling til patienter med *KIT* eller *PDGFRA* mutationer (undtaget en *PDGFRA* exon 18 D842V mutation) (B)**

15. **Ved tidligere kirurgisk resektion som potentielt kan føre til reduceret plasmakoncentration af imatinib (f.eks. korttarmsyndrom), svær toksicitet eller uventet utilstrækkeligt respons på behandling med imatinib kan plasmakoncentrationsmåling af imatinib overvejes (D).**

16. **Avapritinib bør overvejes som neoadjuverende behandling til patienter med en *PDGFRA* exon 18 D842V mutation (B). Se afsnit "bemærkninger og overvejelser".**

17. **Larotrectinib eller entrectinib bør overvejes som neoadjuverende behandling til patienter med en NTRK genfusion (B). Se afsnit "bemærkninger og overvejelser".**

18. **Dabrafenib + trametinib bør overvejes til patienter med en *BRAF* V600E mutationer (D). Se afsnit "bemærkninger og overvejelser".**

19. **Sunitinib bør overvejes som neoadjuverende behandling til patienter med GIST med SDH-mangel (B)**

20. **Den neoadjuverende behandling bør fortsætte til maksimalt behandlingsrespons, typisk 6-12 måneder (D)**

Litteratur og evidensgennemgang

Tre kohorte studier (27, 32, 33), tre retrospektive studier (34-36) og et systematisk review (37) (se evidenstabel "neoadjuverende onkologisk behandling", bilag 4) danner grundlag for følgende anbefalinger.

I det følgende defineres neoadjuverende og præoperativ behandling som behandling tilbudt patienter med primært resektabel og ikke-resektabel sygdom respektive.

I et fase II studie, RTOG 0132 (27), blev neoadjuverende imatinib undersøgt hos patienter med primært lokaliseret GIST (≥5 cm, gruppe A) og præoperativ imatinib til patienter med potentielt resektabel metastatisk/recidiverende GIST (≥2 cm, gruppe B) (n=63). Patienterne modtog 600 mg imatinib dagligt præoperativt i to til tre måneder og efterfølgende i to år som adjuverende behandling. I gruppe A og B opnåede 7% og 4.5% PR respektive. I gruppe B progredierede 4.5% af patienterne under den præoperative behandling. Toårs PFS var 83% og 77% for hhv. patienter i gruppe A og gruppe B [2b].

Betydningen af præoperativ imatinib hos patienter med primært ikke-operabel GIST eller GIST operabel ved et stort kirurgisk indgreb blev undersøgt i et andet fase II studie af Fiore M et al. (32) (n=45). Mediantiden for behandling med præoperativ imatinib var ni måneder. Alle patienter modtog to års adjuverende behandling med imatinib. Studiet viste at præoperativ imatinib kan forbedre resektabilitet og reducere den kirurgiske morbiditet, dog med forbehold for en lille patientpopulation (n=45). Estimeret 3 års PFS var 77%. Der var en median tumor størrelsesreduktion på 34% i studiet [2b].

Et systematisk review (37) har også undersøgt effekten af præoperativ/neoadjuverende imatinib på resektabiliteten (n=563). Hos patienter med lokal ikke-operabel GIST var R1/R2 resektion (R1, mikroskopisk positiv margin; R2, makroskopisk resttumor (38)) mindre hyppig end for patienter med recidiverende/metastatisk GIST (RR: 0.39, p=0.005). Patienter med stabil sygdom (SD) under den præoperative/neoadjuverende behandling havde en bedre PFS og OS end patienter med progressive disease (PD) [1a].

To retrospektive studier (34, 35) har undersøgt effekten af neoadjuverende behandling med imatinib hos patienter med rektal GIST. I studiet af Yang W et al. (34) (n=100) var den mediane behandlingstid med imatinib 9 måneder. Resultaterne viste at 75% af patienterne opnåede PR og 98.8% R0-resektion (R0, mikroskopisk fri margin (38)). I det andet studie af Ling J et al. (35) (n=85) blev effekten af neoadjuverende

kirurgi vs. upfront kirurgi undersøgt. Den mediane behandlingstid var 6.9 måneder og PR-raten 65.9% for patienter som modtaget neoadjuverende behandling. Dette studie viste også at der var en signifikant længere disease specific survival (DSS) hos patienter behandlet med neoadjuverende imatinib (5-års DSS 100% vs. 77.1%, p=0.04) [2b].

NCCN (31) og ESMO guidelines (29) anbefaler at neoadjuverende behandling overvejes til de patienter hvor primær tumor ikke er operabel eller kirurgisk morbiditet kan reduceres med neoadjuverende behandling. NCCN guidelines skriver at den neoadjuverende behandling kan overvejes særligt ved ovenstående scenarier når tumor er lokaliseret til f.eks. rektum og duodenum [2b].

NCCN (31) og ESMO guidelines (29) anbefaler neoadjuverende behandling med avapritinib i stedet for imatinib til patienter med en *PDGFRA* exon 18 D842V muteret GIST på baggrund af resultaterne i fase I studiet, NAVIGATOR, som er beskrevet nærmere i afsnittet "Livslang onkologisk behandling" (26, 39) [2b].

Ifølge NCCN guidelines (31) bør den neoadjuverende behandlingen fortsætte indtil maksimalt behandlingsrespons, typisk efter 6-12 måneders behandling [5]. Dette betyder at der ved sammenligning af to (PET-)CT-scanninger foretaget efter hinanden ikke sker yderligere tumorstørrelsesreduktion.

For baggrund vedrørende plasmakoncentrationsmåling for imatinib, se venligst afsnittet "Imatinib" under "Livslang onkologisk behandling".

Patientværdier og – præferencer

Valg af neoadjuverende behandling vil ikke afhænge af patientens præferencer. Hvis patienten oplever bivirkninger under behandling, f.eks. i form af kvalme eller diarré, gives understøttende behandling. Såfremt patienten (eller lægen) vurderer at bivirkningerne er alvorlige kan man i samråd vælge at dosisreducere enten permanent eller i en periode. Hvis den neoadjuverende behandling ikke tåles kan fornyet kirurgisk vurdering mht. umiddelbar operation være aktuel.

Rationale

Ovennævnte fase II studier har vist at det er sikkert og effektivt med præoperativ behandling med imatinib i udvalgte tilfælde. Den neoadjuverende behandlings betydning for overlevelsen kan ikke vurderes eftersom alle patienter i studierne efterfølgende har modtaget adjuverende behandling.

Der foreligger ingen prospektive randomiserede studier over neoadjuverende behandling til patienter med GIST. Derfor er overlevelsesgevinsten ved neoadjuverende behandling umulig at vurdere.

På dette grundlag anbefales neoadjuverende behandling med imatinib til patienter med lokalavanceret, ikke operabel GIST, hvor sandsynlighed for R0-kirurgi kan øges og/eller hvor kirurgisk morbiditet sandsynligt kan begrænses ved neoadjuverende behandling.

I stedet for imatinib anbefales avapritinib som neoadjuverende behandling til patienter med *PDGFRA* exon 18 D842V muteret GIST med baggrund i den beviste behandlingseffekt i fase I studiet NAVIGATOR (26, 39) inkluderende patienter med ikke-operabel GIST. Avapritinib er ikke undersøgt i neoadjuverende setting men er godkendt til behandling af patienter med lokalavanceret og metastatisk GIST med *PDGFRA* exon 18 D842V mutation.

Rationalet for anbefalingerne vedrørende den neoadjuverende behandling ved GIST med de sjældne genetiske ændringer så som *NTRK* genfusion, *SDH*-mangel og *BRAF* V600E mutation henvises til afsnittet om "livslang onkologisk behandling".

Bemærkninger og overvejelser

Den neoadjuverende behandling med imatinib er allerede veletableret standard i Danmark til patienter med GIST. Der er således ingen logistiske udfordringer i at efterleve anbefalingerne.

Avapritinib er pt. ikke tilgængeligt i Danmark men kan søges om mulig tilgang via den Regionale Lægemiddelkomite.

Der kan søges om mulig tilgang til behandling med larotrectinib og entrectinib ved NTRK genfusion positiv GIST da disse behandlinger er godkendte til solide tumorer med en NTRK genfusion. Dabrafenib og trametinib som kan overvejes ved andre særlige genetiske ændringer er ikke godkendte til patienter med GIST og den Regionale Lægemiddelkomitéen skal derfor søges om mulig tilgang til behandlingerne.

Livslang onkologisk behandling

21. **Imatinib 400 mg daglig skal tilbydes som 1. linje behandling ved avanceret GIST (undtaget GIST med mutation sv.t. *KIT* exon 9, *PDGFRA* exon 18 D842V, *BRAF* V600E, GIST med *NTRK* genfusion eller *SDH*-mangel) indtil progression (A)**

22. **Ved tidligere kirurgisk resektion som potentielt kan føre til reduceret plasmakoncentration af imatinib (f.eks. korttarmsyndrom), svær toksicitet eller uventet utilstrækkeligt respons på behandling med imatinib kan plasmakoncentrationsmåling af imatinib overvejes (D)**

23. **Ved progression på imatinib 400 mg daglig kan dosisøgning til imatinib 400 mg x 2 dagligt forsøges (B)**

24. **Sunitinib i intermitterende (50 mg daglig i 4 uger efterfulgt af 2 ugers pause) eller kontinuerlig dosering (37.5 mg daglig) skal tilbydes som 2. linje behandling efter progression og/eller intolerance overfor imatinib (A)**

25. **Regorafenib 160 mg daglig i 3 uger efterfulgt af en uges pause skal tilbydes som 3. linje behandling ved progression og/eller intolerance overfor imatinib og sunitinib (A)**

26. **Ripretinib 150 mg daglig skal tilbydes som 4. linje behandling ved progression og/eller intolerance overfor imatinib, sunitinib og regorafenib (A). Se afsnit "bemærkninger og overvejelser".**

27. **For patienter med GIST som progredierer under- eller ikke tolererer behandling med de 4 godkendte behandlinger (imatinib, sunitinib, regorafenib og ripretinib) kan følgende behandlinger overvejes: sorafenib, nilotinib, pazopanib, avapritinib, cabozantinib, ponatinib, dosisøgning af ripretinib og everolimus i kombination med imatinib (B). De foreslåede behandlingsmuligheder er ikke listet i prioriteret rækkefølge.**

28. **Imatinib 400 mg x 2 daglig skal tilbydes som 1. linje behandling ved avanceret GIST med mutation i *KIT* exon 9 (A)**

29. **Avapritinib 300 mg daglig skal tilbydes som 1. linje behandling til patienter med avanceret GIST med *PDGFRA* exon 18 D842V mutation (B). Se afsnit "bemærkninger og overvejelser".**

30. **Dasatanib kan overvejes til patienter med avanceret GIST med *PDGFRA* exon 18 D842V mutation som progredierer på avapritinib (D)**

31. **Larotrectinib eller entrectinib skal tilbydes som 1. linje behandling til patienter med en NTRK genfusion (B). Se afsnit "bemærkninger og overvejelser".**

32. **Til patienter med en *BRAF* V600E muteret GIST kan dabrafenib + trametinib overvejes (D). Se afsnit "bemærkninger og overvejelser".**

33. **Til patienter med en GIST med SDH-mangel bør sunitinib, regorafenib, pazopanib,imatinib i kombination med binimetinib eller temozolamid overvejes som 1. linje behandling (B-D). Se afsnit "bemærkninger og overvejelser".**

34. **For patienter med GIST bør der stræbes efter en kontinuerlig behandling med tyrosin kinase inhibitorer (TKI'er) med færrest og kortest mulige pauser (A)**

35. **Når behandlingsmuligheder er udtømte, kan reintroduktion af imatinib 400 mg forsøges (B)**

36. **Livslang onkologisk behandling bør tilbydes patienter med tumorruptur (C) eller recidiv (D)**

Litteratur og evidensgennemgang

17 RCTs (40-56), 30 kohortestudier (39, 57-85), 7 retrospektive studier (30, 86-91), tre systematiske reviews (92-94) og to metaanalyser (95, 96) (se evidenstabel "livslang onkologisk behandling", bilag 5) danner grundlag for følgende anbefalinger.

Godkendte behandlinger til patienter med GIST

Imatinib

Imatinib blev godkendt af Food and Drug Administration (FDA) i 2002 til behandling af ikke-operabel og/eller metastatisk GIST.
Godkendelsen grundedes i resultaterne fra et fase II studie, B222 (40), hvor patienter med avanceret GIST blev randomiseret til imatinib 400 mg eller 600 mg daglig (n=147). Responsraten (RR) var højere for patienter behandlet med imatinib 600 mg sammenlignet med 400 mg men studiet var ikke powered til at bestemme hvilken dosisniveau som var superior. Omtrent 50% af patienterne havde tidligere modtaget en til syv linjer kemoterapi uden objektivt respons på behandlingen. Langtids follow-up resultater fra B222 studiet viste at imatinib gav varig sygdomskontrol hos patienter med avanceret GIST med en estimeret niårs OS på 35% (97) [1b].

To fase III, randomiserede studier, EORTC 62005 (41) og S0033/CALBG 150105 (43), med hhv. 946 og 746 patienter inkluderet undersøgte effekten af 400 mg vs. 800 mg imatinib dagligt hos patienter med avanceret GIST [1b]. Crossover var tilladt i begge studier fra imatinib 400 mg til 800 mg ved progression. Studierne viste ingen forskel i RR og OS mellem de to dosisniveauer. Derimod blev der i EORTC-studiet påvist en længere PFS for patienter behandlet med imatinib 800 mg end imatinib 400 mg. EORTC-studiet viste en tiårs OS rate på 19.4 % og 21.5 % for hhv. 400 mg og 800 mg. Median OS for begge grupper var 3.9 år (98).

I en meta-analyse af Liu SL et al. (96) med formålet at undersøge effekt og sikkerhed af standard dosis vs. højdosis imatinib hos patienter med avanceret GIST indgik fem studier (n=2008). Højdosis imatinib førte ikke til en længere OS end lavdosis imatinib. Bivirkninger som f.eks. udslæt, blødning og kvalme øgede med dosis ($p<0.05$). Bivirkningerne hovedpine, ødem, fatigue og muskelkramper var ikke dosisafhængige [1a].

En subanalyse af de 133 patienter der 'crossed over' til imatinib 800 mg efter progression på imatinib 400 mg i EORTC 62005 studiet (41, 86) viste at 29.3% af patienterne opnåede objektiv respons og stabil sygdom. Median PFS efter crossover var kun 2.8 måneder men næsten en femtedel (18.1%) var stadig i live og progressionsfrie et år efter crossover. Den mediane varighed af stabil sygdom for patienter med SD eller PR var 5.0 måneder (86) [2b].

Der er ingen evidens for at imatinib 800 mg er mere effektiv end imatinib 400 mg som 1. linje behandling hos patienter med avanceret GIST. Et systematisk review af Hislop J et al. (92) har undersøgt effekten af dosisøgning af imatinib til 800 mg ved progression på 400 mg vs. behandlingsskift til sunitinib hos patienter med ikke-operabel eller metastatisk GIST. Fem studier danner grundlag for reviewet som viser at median OS for både patienter i behandling med imatinib 800 mg og sunitinib efter progression på imatinib 400 mg var < 2 år. Omtrent 1/3 af patienterne responderede eller havde SD ved dosisøgning af imatinib til 800 mg [1a].

Ved progression på imatinib standarddosis (400 mg) kan dosis forsøgsvis øges til 800 mg, fordelt på to doser. For de patienter der får effekt af dosisøgningen, kan det føre til en sekventielt forlænget behandlingseffekt.

I en subanalyse af patienter med *KIT* exon 9 mutation i det randomiserede EORTC 62005 studiet (41, 99) (n=58) blev der påvist en reduktion i den relative risk for progression og død på 61% ved behandling med imatinib 800 mg sammenlignet med imatinib 400 mg [2].

I en subanalyse af S0033/CALBG 150105 studiet (43, 100) blev imatinib 800 mg påvist mere effektiv end 400 mg hos patienter med en *KIT* exon 9 muteret GIST (n=32) med en RR på 67% sammenlignet med 17% for patienter i behandling med imatinib 400 mg (p=0.02). Ingen forskel i PFS blev påvist [2].

En metaanalyse (n=1640) (10) over to store randomiserede studier inkluderende patienter med avanceret GIST viste en forlænget PFS for patienter med en *KIT* exon 9 mutation behandlet med imatinib 800 mg sammenlignet med 400 mg dagligt, men ingen forskel i OS [1a].

I BFR14 studiet (42, 101, 102) blev patienter med avanceret GIST uden progression på imatinib efter et, tre og fem år randomiseret til kontinuerlig eller ophørt behandling med imatinib. Der var en signifikant større andel af PD ved ophør af behandling med imatinib ved alle tre tidspunkter sammenlignet med ved kontinuerlig behandling [1b]. Studiet viste også at patienter med hurtig progression ved ophørt behandling med imatinib havde en signifikant kortere 2-års PFS ved reintroduktion af imatinib; recidiv i de første 6 måneder (30%), mellem 6 og 12 måneder (62%) og efter 12 måneders ophørt imatinib behandling (75%) (103).

En retrospektiv opgørelse af Farag S et al. (91) over patienter med *PDGFRA* exon 18 mutationer beskrev behandlingseffekten for denne patientgruppe. Af de 71 inkluderede patienter havde 24 målbar sygdom og var i behandling med imatinib i enten neoadjuverende eller palliativ setting. Af patienterne med hhv. *PDGFRA* exon 18 D842V mutation og *PDGFRA* exon 18 non-D842V mutation havde 12.5% (2 af 16 patienter) og 75% (6 af 8 patienter) af patienterne i behandling med imatinib partiel remission (PR) [2b].

I et retrospektivt studie af Cassier PA et al. (87) blev effekten af imatinib undersøgt hos patienter med avanceret GIST med en *PDGFRA* mutation (n=58). Median PFS var signifikant kortere for patienter med en *PDGFRA* exon 18 D842V mutation sammenlignet med patienter med andre *PDGFRA* exon 18 mutationer behandlet med imatinib i 1. linje (2.8 måneder vs. 28.5 måneder, p=0.0001). Median PFS for patienter med *PDGFRA* exon 12 mutationer var 12.6 måneder.

I ESMO guidelines (29) står der at plasmakoncentrationen af imatinib kan være brugbar hos 1) patienter som modtager samtidig medicin som sætter dem i risiko for større interaktioner; 2) patienter med tidligere kirurgisk resektion som potentielt kan føre til reduceret plasmakoncentration (f.eks. korttarmsyndrom); 3) uventet toksicitet; og 4) uventet utilstrækkelig respons hos sensitive genotyper.

To studier af Demetri GD et al. (104) og Bouchet S et al. (105) har vist at imatinib plasmakoncentrationer under hhv. 1100 ng/ml og 760 ng/ml er associeret med en dårligere tumorrespons sammenlignet med over disse grænseværdier. Det er efterfølgende ikke blevet undersøgt hvilken som er den ”sande” grænseværdi.

Sunitinib

Sunitinib blev godkendt af FDA i 2006 som 2. linje behandling til patienter med GIST.
Godkendelsen grundedes i resultaterne fra et randomiseret, fase III, placebo-kontrolleret studie af Demetri GD et al. (44) (n=312) som viste at intermitterende sunitinib havde klinisk effekt hos patienter med avanceret GIST som var resistent eller intolerant overfor imatinib. Der var en signifikant højere RR (7% vs. 0%) og signifikant længere median PFS (5.5 måneder vs. 1.4 måneder) i sunitinib-gruppen sammenlignet med placebo-gruppen. Crossover fra placebo til behandling med sunitinib var tilladt ved progression. Ved langtids opfølgning blev der

ikke påvist en forskel i overlevelse mellem grupperne (16.6 måneder i sunitinib og 14.7 måneder i placebo-gruppen)(106) [1b].

Et fase II studie af George S et al. (n=60) (59) undersøgte kontinuerlig behandling med sunitinib hos patienter med avanceret GIST som var resistent eller intolerant overfor imatinib. RR, median PFS og median OS var 13%, 7.8 måneder og 24.6 måneder, respektive. De registrerede bivirkningerne var som ved intermitterende behandling med sunitinib. Dette studie viste at kontinuerlig dosering af sunitinib er et alternativ til intermitterende [2b].

Et andet fase II studie af Reichardt P et al. (n=1124) (61) undersøgte intermitterende behandling med sunitinib hos patienter med avanceret GIST som var resistent eller intolerant overfor imatinib. RR og median TTP var 8% og 8.3 måneder hvilket er svarende til resultaterne i studiet af Demetri GD et al. (44). Men RR og overlevelse er dårligere (16.6 måneder) end i studiet af George S et al. (59). Studiet havde en større andel af patienter med Eastern Cooperative Oncology Group performance status 2 (15%) sammenlignet med 1% og 2% i studierne af Demetri GD et al. (44) og George S et al (59).

Et fase I/II studie af Maki RG et al. (107) hvor tumorrespons blev evalueret for patienter med metastatisk, imatinib-resistent eller intolerant GIST behandlet med sunitinib, viste at clinical benefit af sunitinib var bedst for patienter med en *KIT* exon 9 mutation eller wildtype *KIT* og *PDGFRA* sammenlignet med en *KIT* exon 11 muteret GIST. PFS og OS var signifikant længere for patienter med *KIT* exon 9 muteret GIST eller *KIT* og *PDGFRA* wildtype end for patienter med *KIT* exon 11 muteret GIST [2b].

Den øgede effekt af sunitinib for patienter med *KIT* exon 9 muteret GIST er blevet bekræftet i to systematiske reviews med hhv. 474 og 531 patienter (93, 94). I begge studier var der en signifikant forbedret CBR for patienter med KIT exon 9 muteret GIST sammenlignet med *KIT* exon 11 muteret GIST [1a]. I det ene review blev også en signifikant forbedret OS påvist.

Regorafenib

Et fase II studie af George S et al. (62) (n=34) undersøgte regorafenib til patienter med metastatisk eller ikke-operabel GIST resistente eller intolerant overfor imatinib og sunitinib. Studiet viste at regorafenib havde effekt med en median PFS på 13.2 måneder ved lang tids follow-up (62, 108) [2b].

Derefter gennemførtes et fase III, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie, GRID (45) (n=199) inkluderende patienter med metastatisk eller ikke-operabel GIST tidligere behandlet med imatinib og sunitinib. Patienterne blev randomiseret til regorafenib eller placebo. Resultaterne viste en signifikant længere median PFS for regorafenib-armen sammenlignet med placebo (4.8 måneder vs. 0.9 måneder, $p<0.0001$) [1b]. Ingen signifikant forskel i overlevelse blev påvist mellem grupperne (obs. crossover design). Patienter med *KIT* exon 9 og 11 muteret GIST havde en ens HR relateret til PFS tydende på en ensartet effekt af regorafenib i disse grupper. GRID-studiet førte til FDA-godkendelse af regorafenib.

Et fase III studie af Son MK et al. (63) (n=57) har efterfølgende vist en PFS i samme leje som GRID studiet [2b].

Ripretinib

Et fase III, randomiseret, dobbeltblindet studie, INVICTUS (46) (n=129), undersøgte ripretinib som 4. linje behandling og inkluderede patienter med avanceret GIST med resistance eller intolerance overfor imatinib, sunitinib og regorafenib. Patienterne randomiseredes 2:1 til behandling med ripretinib eller placebo. Median PFS var signifikant længere for patienter i ripretinib-armen (6.3 måneder) sammenlignet med placebo (1.0 måneder) [1b]. Median PFS for ripretinib brugt som 4. linje behandling er længere sammenlignet med sunitinib brugt i 2. linje (44) (5.5 måneder) og regorafenib i 3. linje (45) (4.8 måneder). På trods af at 66% af patienterne i placebo-gruppen crossed-over til behandling med ripretinib var median OS længere i ripretinib end i placebo-armen (15.1 måneder vs. 6.6 måneder).

Ripretinib blev godkendt som 4. linje behandling af FDA i 2020 og af European Medicines Agency (EMA) i 2021.

I INVICTUS-studiet var det tilladt med dosisøgning af ripretinib ved progression på standarddosis (109). Median PFS var ved dosisøgning for patienter behandlet i 4. linje, 4.6 måneder.

Et fase III, randomiseret, open label studie, INTRIGUE (47) (n=453), undersøgte ripretinib som 2. linje behandling og inkluderede patienter med avanceret GIST resistent eller intolerant overfor imatinib. Patienterne randomiseredes 1:1 til behandling med ripretinib eller sunitinib. Ingen signifikant forskel i median PFS blev påvist mellem grupperne (8.0 måneder vs. 8.3 måneder, p=0.72). En mindre andel af patienterne i ripretinib-gruppen havde grad 3/4 adverse events sammenlignet med sunitinib-gruppen (41.3% vs. 65.6%, p=0.0001). Middelændringen i European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire for Cancer 30 (EORTC QLQ-C30) role functioning (evne til at arbejde eller deltage i fritidsaktiviteter) fra baseline til dag 29 i cyklus 7 var -8.7 (ripretinib) og -22.7 (sunitinib). Forskellen var ikke signifikant.

Et pågående fase III, randomiseret, open label studie (INSIGHT) (110) undersøger effekten af ripretinib vs. sunitinib hos patienter med avanceret GIST tidligere behandlet med imatinib og som har en *KIT* exon 11 og en *KIT* exon 17/18 mutation. Dette forsøg er initieret med baggrund i en eksplorativ analyse af baseline ctDNA resultater fra INTRIGUE trial (111) som viser at patienter med en *KIT* exon 11 mutation og en sekundær mutation i *KIT* exon 17/18 har en længere median PFS ved behandling med ripretinib sammenlignet med sunitinib (14.2 vs. 1.5 måneder, p<0.0001).

Avapritinib

Et fase I studie, NAVIGATOR, af Heinrich MC et al. (39) undersøgte sikkerheden af avapritinib i forskellige doseringer og derefter respons ved 400 mg (maximal tolerabel dosis). Studiet inkluderede patienter med ikke-operabel GIST: 1) med progression på min. imatinib og yderligere en TKI (non-*PDGFRA* D842V mutation), 2) med *PDGFRA* exon 18 D842V mutation uafhængig af tidligere behandling, 3) behandlet udelukkende med imatinib. Totalt var 56 patienter med en *PDGFRA* exon 18 D842V muteret GIST inkluderet i studiet. Responsraten var 86% hos patienter med en *PDGFRA* exon 18 D842V mutation hvilket er extraordinært højt [2b]. Resultaterne fra dette fase I studie førte til godkendelse af avapritinib til patienter med ikke-operabel eller metastatisk GIST med *PDGFRA* exon 18 mutationer og *PDGFRA* exon 18 D842V mutationer i 2020 af hhv

FDA og EMA. Ved en median follow-up tid på 27.5 måneder var RR 91% og median PFS 34.0 måneder for patienter med *PDGFRA* exon 18 D842V mutation *(26)*. De hyppigste bivirkninger var kvalme (68%), diarré (66%) og kognitiv påvirkning (57%).

Et fase III, randomiseret, open label studie, VOYAGER (48), undersøgte avapritinib vs. regorafenib hos patienter med ikke-operabel eller metastatisk GIST som havde været i behandling med imatinib og 1-2 andre TKIer (n=476). Patienter med *KIT* og *PDGFRA* wildtype GIST blev ekskluderet. Der var ingen signifikant forskel i median PFS mellem grupperne (avapritinib: 4.2 måneder, regorafenib: 5.6 måneder, p=0.055). Andelen af behandlingsrelaterede adverse events ≥ grad 3 var omtrent det samme i avapritinib og regorafenib-gruppen (55.2% vs 57.7%).

Ikke godkendte behandlingsalternativer

I NCCN guidelines fra 2023 (31) rapporteres følgende behandlingsmuligheder efter progression på de godkendte behandlinger sorafenib, nilotinib, pazopanib, avapritinib, cabozantinib, ponatinib, dosisøgning af ripretinib og everolimus i kombination med imatinib.

Derudover beskriver NCCN guidelines at:

- Larotrectinib og entrectinib kan være behandlingsmuligheder ved *NTRK* genfusion.
- Sunitinib, regorafenib, pazopanib og imatinib/binimetinib kan være behandlingsmuligheder ved GIST med *SDH*-mangel
- Dabrafenib + trametinib kan være en behandlingsmulighed ved *BRAF* V600E mutationer

Nedenfor beskriver evidensgrundladet for disse behandlinger. For yderligere information henvises til evidenstabellen ”livslang onkologisk behandling”.

Nilotinib

Et fase II studie af Sawaki A et al. (66) inkluderende patienter med GIST med resistens eller intolerance overfor imatinib og sunitinib (n=35) viste en median PFS og OS på hhv. 3.7 og 10.2 måneder [2b]. Sygdomskontrol ved 5.5 måneder var hyppigst hos patienter med GIST med en mutation i *KIT* exon 11 (35%) efterfulgt af patienter som var *KIT* og *PDGFRA* wildtype (25%), *KIT* exon 9 muteret (20%) og *PDGFRA* exon 18 muteret (0%).

Et randomiseret fase III studie af Reichardt P et al. (49) inkluderede 248 patienter med intolerance eller resistens overfor imatinib og sunitinib. Patienterne randomiseredes til nilotinib vs. best supportive care (med eller uden TKI). I betragtning af crossover-designet viste undersøgelsen, at nilotinib ikke forbedrede PFS eller OS sammenlignet med placebo [1b]. Imidlertid viste en post hoc analyse af patienter behandlet med nilotinib i en 3. linje setting en signifikant forlænget median OS på omtrent 4 måneder.

Nilotinib vs. imatinib er blevet undersøgt som 1. linje behandling i et randomiseret fase III studie, ENESTg1 af Blay JY et al. (50), inkluderende patienter med metastatisk eller ikke-operabel GIST. Studiet blev afsluttet før tid pga. bedre resultater i imatinib-armen [1b].

De fleste studier undersøger nilotinib som 3. linje behandling hos patienter med avanceret GIST. Median PFS og OS er lige under det der blev fundet i studier undersøgende regorafenib som 3. linje behandling.

Sorafenib

To fase II studier af Kindler HL et al. (67) (n=38) og Park SH et al. (68) (n=31) har undersøgt effektivitet og tolerabilitet af sorafenib hos patienter med GIST som er resistente eller intolerable overfor imatinib og sunitinib. Median PFS var fra 4.9 til 5.2 måneder og median OS 9.7 til 11.6 måneder. Der var ofte behov for dosisreduktion pga. toksicitet [2b].

Et retrospektive studie af Montemurro M et al. (90) viste at sorafenib har effekt som 3. eller 4. linje behandling hos patienter med GIST (n=124) med en median PFS på 6.4 og median OS på 13.5 måneder [2b]. Der var behov for dosisreduktion hos 1/3 af patienterne.

Pazopanib

Et randomiseret fase II studie af Mir O et al. (51) undersøgte pazopanib + best supportive care (BSC) eller BSC alene hos patienter med avanceret GIST, resistente overfor imatinib og sunitinib. Studiet viste en signifikant længere median PFS for patienter behandlet med pazopanib + BSC sammenlignet med BSC alene (3.4 vs. 2.3 måneder, p=0.03) [1b]. Der var en trend imod en forlænget PFS hos patienter med *KIT* exon 11 og 9 muteret GIST behandlet med pazopanib + BSC (HR:0.55 og 0.62 respektive) sammenlignet med BSC alene. Dette var ikke tilfældet for patienter med *PDGFRA* mutationer (HR: 2.55).

Et andet fase II studie af Eriksson M et al. (69) undersøgte pazopanib hos patienter med lokalavanceret eller metastatisk GIST med progression på imatinib og sunitinib (n=72). Median PFS var i dette studie på 4.9 måneder [2b].

Imatinib i kombination med everolimus

Et fase I/II studie af Schöffski P et al. (70) undersøgte everolimus i kombination med imatinib hos patienter med avanceret GIST, resistent overfor imatinib. Studiet viste at patienter som tidligere havde progredieret på imatinib alene havde en kortere median PFS på 1.9 måneder end patienter som var progredieret på imatinib og sunitinib/andre TKI'er som havde en median PFS på 3.5 måneder [2b].

Cabozantinib

Et fase II studie af Schöffski P et al. (71) undersøgte cabozantinib hos patienter med metastatisk GIST, resistente mod imatinib og sunitinib (n=50). Median PFS var 5.5 måneder hvilket er en anelse længere end median PFS på 4.8 måneder for regorafenib i 3. linje setting i GRID-studiet (45) [2b]. Cabozantinib viste sygdomskontrol hos 81.2% af patienterne med en *KIT* exon 11 muteret GIST.

Ponatinib

Et fase II studie af George S et al. (72) undersøgte ponatinib hos patienter med metastatisk og/eller ikke-operabel GIST med progression på tidligere TKIer (n=45). Median PFS var 4.0 måneder for patienter med en *KIT* exon 11 muteret GIST og 2.0 måneder for patienter uden en *KIT* exon 11 mutation [2b].

Reintroduktion af imatinib

Hos patienter hvor behandlingsmulighederne er udtømte kan reintroduktion af imatinib forsøges. I et randomiseret dobbelt-blindet studie, RIGHT (52), inkluderedes patienter som tidligere haft effekt af imatinib men derefter progredieret på minimum imatinib og sunitinib. Patienterne blev randomiseret til BSC + imatinib eller BSC + placebo (n=81). Median PFS var signifikant længere i imatinib-gruppen end i placebo-gruppen (1.8 vs. 0.9 måneder). Effekten må alligevel regnes som tvivlsom da gevinsten i PFS var sparsom [1b-]. Median PFS i imatinib-gruppen (1.8 måneder) og i gruppen som crossed-over fra placebo-gruppen (1.7 måneder) var ens, og derfor er den optimale timing for reintroduktion af imatinib ukendt.

Et randomiseret fase II studie af Kim H-D et al. (53) undersøgte intermitterende vs. kontinuerlig behandling med imatinib ved reintroduktion hos patienter med metastatisk eller inoperabel GIST som tidligere haft effekt af imatinib (n=50). Der var ingen signifikant forskel mellem grupperne i median PFS. Frekvensen af bivirkninger var lidt lavere i gruppen som modtog intermitterende behandling med imatinib.

Imatinib kombineret med binimetinib

Et fase II studie af Chi P et al. (85) undersøgte imatinib i kombination med binimetinib (en MEK-inhibitor) hos behandlingsnaive patienter med avanceret GIST (n=42). Median PFS var på 29.9 måneder [2b]. Der var en øget toxicitet med mere udslæt og perifere ødemer sammenlignet med behandling med imatinib alene.

Pimitespib

Et fase II, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie, CHAPTER-GIST-301 (55), undersøgte pimitespib vs. placebo hos patienter med avanceret GIST som var resistente eller intolerante overfor imatinib, sunitinib og regorafenib (n=86). Median PFS var signifikant længere i pimitespib-gruppen sammenlignet med placebo-gruppen (2.8 måneder vs. 1.4 måneder, p=0.006) [1b].

Nivolumab og nivolumab + ipilimumab

Et fase II, randomiseret, open label studie undersøgte nivolumab vs. nivolumab kombineret med ipilimumab hos patienter med avanceret eller metastatisk GIST med progression på eller intolerance overfor imatinib (n=36). Median PFS var 2.7 måneder for patienter behandlet med nivolumab alene og 1.9 måneder for patienter i kombinationsbehandlingen med nivolumab og ipilimumab [1b].

Dasatinib

GIST med *PDGFRA* exon 18 D842V mutationer er resistente overfor imatinib. Dasatinib har vist aktivitet mod denne type af GIST (112).

Et fase II studie af Trent JC et al. (73) undersøgte dasatinib til patienter med avanceret GIST, resistente overfor imatinib og sunitinib (n=50). Resultaterne viste en median PFS på 2 måneder. Median PFS for patienter med wildtype GIST var 8.4 måneder. Studiet nåede ikke målet med seks måneders PFS rate på 30% [2b].

Et fase II studie af Montemurro M et al. (74) undersøgte effekten af dasatinib som 1. linje behandling til patienter med avanceret GIST (n=42). Resultaterne viste en median PFS på 13.6 måneder. Studiet lukkede før tid på grund af langsom inklusion. Ingen patient med *PDGFRA* exon 18 D842V mutation var inkluderet i studiet [2b].

Et fase II studie af Scheutze SM et al. (75) undersøgte dasatinib til patienter med ikke-operabel recidiverende eller metastatisk GIST som tidligere vare behandlet med imatinib (n=50). Tidligere behandling med sunitinib og regorafenib var ikke et krav, men det var tilladt. Median PFS i hele kohorten var 2.9 måneder [2b]. I eksplorative analyser blev det påvist at median PFS varierede afhængig af *KIT* og *PDGFRA* mutationsstatus: *KIT* og *PDGFRA* wildtype (1.8 måneder), *KIT* exon 11 mutation (2.7 måneder), og *PDGFRA* exon 18 mutation (22 måneder). Det er ikke specificeret hvilken type *PDGFRA* exon 18 mutation patienternes GIST havde.

Prækliniske studier har vist effekt af dasatinib ved GIST med *PDGFRA* exon 18 D842V mutation (112). Studiet af Scheutze SM et al. (75) tyder på en forlænget median PFS for patienter med en *PDGFRA* exon 18 mutation.

NTRK genfusion positiv GIST

NTRK genfusion ses sjældent hos patienter med GIST. To studier som har undersøgt behandlinger rettet mod dette target (larotrectinib og entrectinib) nævnes i korthed selvom <30 patienter med GIST er inkluderet da det er vigtige behandlingsmuligheder ved NTRK genfusion.

Larotrectinib og entrectinib blev godkendt af EMA i hhv. 2019 og 2020 til behandling af solide tumorer med NTRK genfusion. Et fase I/II studie af Drilon A et al. (113) undersøgte larotrectinib til patienter med en NTRK genfusion positiv cancer (3 patienter med diagnosen GIST). Den maksimale reduktion i tumorstørrelse for patienterne med GIST var ca. 50%-95%. En pooled analyse inkluderede samme patienter som i fase I/II studiet af Drilon A et al. men også yderligere én patient med GIST og NTRK genfusion viste at der var 100% respons på larotrectinib og en median varighed af respons på 26.3 måneder (114) [4].

Et fase I stude af Doebele RC et al. (115) undersøgte entrectinib til patienter med NTRK genfusion positiv lokalavanceret eller metastatisk cancer (1 patient med diagnosen GIST). Ingen resultater er opgivet for patienten med diagnosen GIST. ORR i hele kohorten var 57%.

Der foreligger ikke evidens for at patienter med NTRK genfusion er resistente overfor imatinib. Men det er velkendt at patienter med en *KIT* og *PDGFRA* wildtype GIST har en lavere sensitivitet overfor imatinib (12).

GIST med *BRAF* V600E mutation

Til patienter med *BRAF* V600E muteret GIST kan kombinationen af dabrafenib og trametinib overvejes som off-label begrundet i biologisk plausibilitet ifølge ESMO (29) og NCCN guidelines (31) [5].

GIST med SDH-mangel

Patienter med GIST med SDH-mangel bør ikke tilbydes imatinib men i stedet for sunitinib, regorafenib, pazopanib eller imatinib kombineret med binimetinib ifølge NCCN guidelines (31).

I et retrospektivt studie over patienter med *KIT* og *PDGFRA* wildtype GIST af Boikos SA et al. (30) blev der påvist en meget lav RR på imatinib hos patienter med GIST med SDH-mangel (2.0%). RR på sunitinib var en del højere (18.4%) [2b].

I en lang tids opfølgning på fase II studiet af George S et al. (62) som undersøgte regorafenib fandt Ben-Ami E et al. (108) at patienter med *KIT* og *PDGFRA* wildtype GIST med SDH-mangel havde en median PFS på 10 måneder. Median PFS var 13.4 måneder for patienter med *KIT* exon 11 muteret GIST og 1.6 måneder for patienter med *KIT* og *PDGFRA* wildtype GIST uden SDH-mangel [4].

Patient cases med GIST med SDH-mangel har vist effekt af pazopanib (116) [4].

I supplerende materiale til publikationen af Chi P et al. (85) som rapporterede resultater fra fase II studiet som undersøgte imatinib i kombination med binimetinib blev der beskrevetat at de seks patienter med GIST med SDH-mangel havde effekt af behandlingen (én patient havde SD i 3.75 måneder i fase II studiet og 5 patienter havde SD eller PR i 8 måneder i fase I studiet).

Derudover har prækliniske data vist positive resultater for temozolamid til patienter med GIST med SDH-mangel (117). Positiv behandlingseffekt af temozolamid er også set i en lille kohorte (n=5, retrospektivt studie) af patienter med GIST med SDH-mangel med en ORR på 40% (117). En anden case report beskriver at en patient med GIST med SDH-mangel progredierede på TKI-behandling men opnåede PR ved behandling med temozolamid [4]. Et pågående fase II studie (NCT03556384) undersøger temozolamid hos patienter med GIST med SDH-mangel.

Andre stoffer

Mindre fase II studier har vist nogen effekt af dovitinib (81, 82), masitinib (54, 77), motesanib (78, 79) og vatalanib (80). Se evidenstabel ”livslang onkologisk behandling” for yderligere information.

Patientværdier og – præferencer

Valg af medicinsk behandling vil ikke afhænge af patientens præferencer. Hvis patienten oplever bivirkninger under den ordinerede behandling, f.eks. i form af kvalme eller diarré, gives understøttende behandling. Såfremt patienten (eller lægen) vurderer at bivirkningerne er alvorlige kan man i samråd vælge at dosisreducere (permanent eller i en periode) eller skifte til en anden behandling.

Rationale

Undersøgelser over om dosisøgning til 800 mg imatinib eller behandlingsskift til sutent er at foretrække ved progression på imatinib 400 mg eksisterer ikke. Der er et systematisk review der har undersøgt imatinib 800 mg vs. sunitinib som viser at median OS er < 2 år for begge behandlinger. Ved progression på imatinib standarddosis (400 mg) kan dosis derfor forsøgsvis øges til 800 mg, fordelt på to doser. For de patienter der får effekt af dosisøgningen, kan det føre til en sekventielt forlænget behandlingseffekt.

Patienter med *KIT* exon 9 muteret GIST bør få imatinib 800 mg som 1. linje behandling da en højere dosis har vist en større respons rate og PFS i forskellige studier, men en forbedret OS er ikke blevet bekræftet.

Bemærkninger og overvejelser

Imatinib, sunitinib, regorafenib og ripretinib er godkendt som 1.-4. linje behandling til patienter med GIST. Imatinib, sunitinib og regorafenib er tilgængelige og behandlingerne er veletablerede i Danmark. Ripretinib er pt. ikke tilgængelig men der kan søges om mulig tilgang til behandlingen ved den Regionale Lægemiddelkomite. Det samme gør sig gældende for avapritinib som er anbefalet 1. linje behandling til patienter med *PDGFRA* exon 18 D842V mutation.
Der kan også søges om mulig tilgang til behandling med larotrectinib og entrectinib ved NTRK genfusion positiv GIST da disse behandlinger er godkendte til solide tumorer med en NTRK genfusion. Dabrafenib, trametinib og binimetinib som kan overvejes til behandling ved andre særlige genetiske ændringer er ikke godkendte til patienter med GIST og den Regionale Lægemiddelkomitéen skal derfor også søges om mulig tilgang til behandlingerne.

Ovenstående anbefalinger bygger på grundig litteraturgennemgang, klinisk erfaring og international konsensus.

De fleste initierede studier inkluderer i dag en form for livskvalitet som effektmål. Dette var også tilfældet i f.eks. INTRIGUE studiet (47) som undersøgte ripretinib vs. sunitinib som 2. linje behandling til patienter med avanceret GIST. Der var ingen signifikant forskel i median PFS mellem grupperne. Der var derimod signifikant færre grad 3/4 bivirkninger hos patienter i behandling med ripretinib sammenlignet med sunitinib. EORTC QLQ-C30's role functioning livskvalitet (evne til at arbejde eller deltage i fritidsaktiviteter) faldt ikke lige så meget under de første 7 cykler for patienter i behandling med ripretinib som for patienter i behandling med sunitinib (ikke signifikant). Livskvalitet kommer formentlig være mere i fokus i studier fremadrettet.

Monitorering og opfølgning

37. **Patienter i adjuverende behandling bør monitoreres med CT abdomen og røntgen af thorax ca. hver 3.-4. måned (D)**

38. **Patienter i livslang behandling bør monitoreres med CT abdomen og røntgen/CT af thorax i 3-6 måneders intervaller fastlagt efter individuel vurdering (D)**

39. **Patienter i neoadjuverende behandling kan med fordel følges med [18F]2-fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG)-PET-CT for tidlig vurdering af behandlingsrespons og monitoreres hver 3. måned (C)**

40. **Patienter skal tilbydes opfølgning med CT-abdomen og røntgen af thorax i 5 år efter afsluttet adjuverende behandling. I de første 2 år skal patienterne følges hver 3.-4. måned og derefter hver 6. måned (D)**

41. **Patienter med GIST med SDH-mangel kan overvejes at følges >5 år efter operation (D)**

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalinger i internationale guidelines (NCCN og ESMO) hvorledes patienter med GIST bør monitoreres under behandling eller kontrolleres efter ophørt behandling er primært baseret på ekspertudtalelser.

Monitorering af behandlingseffekt under behandling

Patienter i adjuverende behandling bør monitoreres med CT abdomen og røntgen af thorax hver 3.-4. måned [5]. Patienter i livslang behandling bør monitoreres med CT abdomen og røntgen/CT thorax i 3-6 måneders intervaller fastlagt efter individuel vurdering (31) [5].

Patienter i neoadjuverende behandling kan med fordel følges med FDG-PET-CT for at tidligt vurdere behandlingsrespons (29, 31, 118). Behandlingen bør monitoreres tæt, ca. hver 3. måned (31) [4].

Kontrol efter ophørt behandling

Patienterne bør følges i 5 år efter afsluttet adjuverende behandling lige som andre patienter med bløddelssarkomer [5]. I de første 2 år bør patienterne følges hver 3.-4. måned og derefter hver 6. måned med CT-abdomen og røntgen af thorax.

En længere opfølgningsperiode kan overvejes for patienter med GIST med SDH-mangel eftersom denne undertype kan progrediere langsommere og dermed have sene recidiver (4) [5].

Patientværdier og – præferencer

Ikke relevant.

Rationale

Rationalet for anbefalingerne er en ensartet, god klinisk praksis.

Bemærkninger og overvejelser

Der er ingen særlige bemærkninger eller overvejelser.

4. Referencer

1. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): definition, occurrence, pathology, differential diagnosis and molecular genetics. Pol J Pathol. 2003;54(1):3-24.
2. Soreide K, Sandvik OM, Soreide JA, Giljaca V, Jureckova A, Bulusu VR. Global epidemiology of gastrointestinal stromal tumours (GIST): A systematic review of population-based cohort studies. Cancer Epidemiol. 2016;40:39-46.
3. Joensuu H, Vehtari A, Riihimaki J, Nishida T, Steigen SE, Brabec P, 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.
4. Joensuu H, Martin-Broto J, Nishida T, Reichardt P, Schoffski P, Maki RG. Follow-up strategies for patients with gastrointestinal stromal tumour treated with or without adjuvant imatinib after surgery. Eur J Cancer. 2015;51(12):1611-7.
5. Edmonson JH, Marks RS, Buckner JC, Mahoney MR. Contrast of response to dacarbazine, mitomycin, doxorubicin, and cisplatin (DMAP) plus GM-CSF between patients with advanced malignant gastrointestinal stromal tumors and patients with other advanced leiomyosarcomas. Cancer Invest. 2002;20(5-6):605-12.
6. DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, Mudan SS, Woodruff JM, Brennan MF. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. Ann Surg. 2000;231(1):51-8.
7. Blanke CD, Demetri GD, von Mehren M, Heinrich MC, Eisenberg B, Fletcher JA, et al. Long-term results from a randomized phase II trial of standard- versus higher-dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing KIT. J Clin Oncol. 2008;26(4):620-5.
8. Miettinen M LJ. Gastrointestinal stromal tumors: Pathology and prognosis at different sites. Seminars in Diagnostic Pathology. 2006;23(2):70-83.
9. Singer S, Rubin BP, Lux ML, Chen CJ, Demetri GD, Fletcher CD, et al. Prognostic value of KIT mutation type, mitotic activity, and histologic subtype in gastrointestinal stromal tumors. J Clin Oncol. 2002;20(18):3898-905.
10. Gastrointestinal Stromal Tumor Meta-Analysis Group. Comparison of two doses of imatinib for the treatment of unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors: a meta-analysis of 1,640 patients. J Clin Oncol. 2010;28(7):1247-53.
11. Rossi S, Gasparotto D, Miceli R, Toffolatti L, Gallina G, Scaramel E, et al. KIT, PDGFRA, and BRAF mutational spectrum impacts on the natural history of imatinib-naive localized GIST: a population-based study. Am J Surg Pathol. 2015;39(7):922-30.
12. Hornick JL, Fletcher CD. The role of KIT in the management of patients with gastrointestinal stromal tumors. Hum Pathol. 2007;38(5):679-87.
13. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Digestive System Tumours, WHO Classification of Tumours, 5th Edition, Volume 1.2019.
14. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. Hum Pathol. 2002;33(5):459-65.
15. Joensuu H. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor. Hum Pathol. 2008;39(10):1411-9.
16. Dematteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, Maki RG, Pisters PW, Demetri GD, et al. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2009;373(9669):1097-104.

17. Casali PG, Le Cesne A, Poveda Velasco A, Kotasek D, Rutkowski P, Hohenberger P, et al. Time to Definitive Failure to the First Tyrosine Kinase Inhibitor in Localized GI Stromal Tumors Treated With Imatinib As an Adjuvant: A European Organisation for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Intergroup Randomized Trial in Collaboration With the Australasian Gastro-Intestinal Trials Group, UNICANCER, French Sarcoma Group, Italian Sarcoma Group, and Spanish Group for Research on Sarcomas. J Clin Oncol. 2015;33(36):4276-83.
18. Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K, Hartmann JT, Pink D, Schutte J, et al. One vs three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial. Jama. 2012;307(12):1265-72.
19. DeMatteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, Corless C, Kolesnikova V, von Mehren M, et al. Long-term results of adjuvant imatinib mesylate in localized, high-risk, primary gastrointestinal stromal tumor: ACOSOG Z9000 (Alliance) intergroup phase 2 trial. Ann Surg. 2013;258(3):422-9.
20. Kanda T, Nishida T, Wada N, Kobayashi O, Yamamoto M, Sawaki A, et al. Adjuvant therapy with imatinib mesylate after resection of primary high-risk gastrointestinal stromal tumors in Japanese patients. International Journal of Clinical Oncology. 2013;18(1):38-45.
21. Kang YK, Kang BW, Im SA, Lee JL, Park SR, Kang WK, et al. Two-year adjuvant imatinib mesylate after complete resection of localized, high-risk GIST with KIT exon 11 mutation. Cancer Chemother Pharmacol. 2013;71(1):43-51.
22. Raut CP, Espat NJ, Maki RG, Araujo DM, Trent J, Williams TF, et al. Efficacy and Tolerability of 5-Year Adjuvant Imatinib Treatment for Patients With Resected Intermediate- or High-Risk Primary Gastrointestinal Stromal Tumor: The PERSIST-5 Clinical Trial. JAMA Oncol. 2018;4(12):e184060.
23. Joensuu H, Wardelmann E, Sihto H, Eriksson M, Sundby Hall K, Reichardt A, et al. Effect of KIT and PDGFRA Mutations on Survival in Patients With Gastrointestinal Stromal Tumors Treated With Adjuvant Imatinib: An Exploratory Analysis of a Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2017;3(5):602-9.
24. Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K, Reichardt A, Hartmann JT, Pink D, et al. Adjuvant Imatinib for High-Risk GI Stromal Tumor: Analysis of a Randomized Trial. J Clin Oncol. 2016;34(3):244-50.
25. Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K, Reichardt A, Hermes B, Schutte J, et al. Survival Outcomes Associated With 3 Years vs 1 Year of Adjuvant Imatinib for Patients With High-Risk Gastrointestinal Stromal Tumors: An Analysis of a Randomized Clinical Trial After 10-Year Follow-up. JAMA Oncol. 2020;6(8):1241-6.
26. Jones RL, Serrano C, von Mehren M, George S, Heinrich MC, Kang YK, et al. Avapritinib in unresectable or metastatic PDGFRA D842V-mutant gastrointestinal stromal tumours: Long-term efficacy and safety data from the NAVIGATOR phase I trial. Eur J Cancer. 2021;145:132-42.
27. Eisenberg BL, Harris J, Blanke CD, Demetri GD, Heinrich MC, Watson JC, et al. Phase II trial of neoadjuvant/adjuvant imatinib mesylate (IM) for advanced primary and metastatic/recurrent operable gastrointestinal stromal tumor (GIST): early results of RTOG 0132/ACRIN 6665. J Surg Oncol. 2009;99(1):42-7.
28. Wang D, Zhang Q, Blanke CD, Demetri GD, Heinrich MC, Watson JC, et al. Phase II trial of neoadjuvant/adjuvant imatinib mesylate for advanced primary and metastatic/recurrent operable gastrointestinal stromal tumors: long-term follow-up results of Radiation Therapy Oncology Group 0132. Ann Surg Oncol. 2012;19(4):1074-80.
29. Casali PG, Blay JY, Abecassis N, Bajpai J, Bauer S, Biagini R, et al. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2022;33(1):20-33.
30. Boikos SA, Pappo AS, Killian JK, LaQuaglia MP, Weldon CB, George S, et al. Molecular Subtypes of KIT/PDGFRA Wild-Type Gastrointestinal Stromal Tumors: A Report From the National Institutes of Health Gastrointestinal Stromal Tumor Clinic. JAMA Oncol. 2016;2(7):922-8.

31. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guideline in OIncology. Gastrointestinal Stromal Tumors. Version 1.2023 2023 [
32. Fiore M, Palassini E, Fumagalli E, Pilotti S, Tamborini E, Stacchiotti S, et al. Preoperative imatinib mesylate for unresectable or locally advanced primary gastrointestinal stromal tumors (GIST). Eur J Surg Oncol. 2009;35(7):739-45.
33. Kurokawa Y, Yang HK, Cho H, Ryu MH, Masuzawa T, Park SR, et al. Phase II study of neoadjuvant imatinib in large gastrointestinal stromal tumours of the stomach. Br J Cancer. 2017;117(1):25-32.
34. Yang W, Liu Q, Lin G, Zhang B, Cao H, Zhao Y, et al. The effect of neoadjuvant imatinib therapy on outcome and survival in rectal gastrointestinal stromal tumors: A multiinstitutional study. J Surg Oncol. 2021;124(7):1128-35.
35. Ling JY, Ding MM, Yang ZF, Zhao YD, Xie XY, Shi LS, et al. Comparison of outcomes between neoadjuvant imatinib and upfront surgery in patients with localized rectal GIST: An inverse probability of treatment weighting analysis. J Surg Oncol. 2021;124(8):1442-50.
36. Marqueen KE, Moshier E, Buckstein M, Ang C. Neoadjuvant therapy for gastrointestinal stromal tumors: A propensity score-weighted analysis. Int J Cancer. 2021;149(1):177-85.
37. Xu J, Ling TL, Wang M, Zhao WY, Cao H. Preoperative imatinib treatment in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors: patient experiences and systematic review of 563 patients. Int Surg. 2015;100(5):860-9.
38. Ahlen J, Karlsson F, Wejde J, Nilsson IL, Larsson C, Branstrom R. Wide Surgical Margin Improves the Outcome for Patients with Gastrointestinal Stromal Tumors (GISTs). World J Surg. 2018;42(8):2512-21.
39. Heinrich MC, Jones RL, von Mehren M, Schoffski P, Serrano C, Kang YK, et al. Avapritinib in advanced PDGFRA D842V-mutant gastrointestinal stromal tumour (NAVIGATOR): a multicentre, open-label, phase 1 trial. Lancet Oncol. 2020;21(7):935-46.
40. Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, Van den Abbeele AD, Eisenberg B, Roberts PJ, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. N Engl J Med. 2002;347(7):472-80.
41. Verweij J, Casali PG, Zalcberg J, LeCesne A, Reichardt P, Blay JY, et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. Lancet. 2004;364(9440):1127-34.
42. Blay JY, Le Cesne A, Ray-Coquard I, Bui B, Duffaud F, Delbaldo C, et al. Prospective multicentric randomized phase III study of imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors comparing interruption versus continuation of treatment beyond 1 year: the French Sarcoma Group. J Clin Oncol. 2007;25(9):1107-13.
43. Blanke CD, Rankin C, Demetri GD, Ryan CW, von Mehren M, Benjamin RS, et al. Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing the kit receptor tyrosine kinase: S0033. J Clin Oncol. 2008;26(4):626-32.
44. Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, Blackstein ME, Shah MH, Verweij J, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. Lancet. 2006;368(9544):1329-38.
45. Demetri GD, Reichardt P, Kang YK, Blay JY, Rutkowski P, Gelderblom H, et al. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2013;381(9863):295-302.
46. Blay JY, Serrano C, Heinrich MC, Zalcberg J, Bauer S, Gelderblom H, et al. Ripretinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours (INVICTUS): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2020;21(7):923-34.

47. Bauer S, Jones RL, Blay JY, Gelderblom H, George S, Schoffski P, et al. Ripretinib Versus Sunitinib in Patients With Advanced Gastrointestinal Stromal Tumor After Treatment With Imatinib (INTRIGUE): A Randomized, Open-Label, Phase III Trial. J Clin Oncol. 2022:JCO2200294.
48. Kang YK, George S, Jones RL, Rutkowski P, Shen L, Mir O, et al. Avapritinib Versus Regorafenib in Locally Advanced Unresectable or Metastatic GI Stromal Tumor: A Randomized, Open-Label Phase III Study. J Clin Oncol. 2021;39(28):3128-39.
49. Reichardt P, Blay JY, Gelderblom H, Schlemmer M, Demetri GD, Bui-Nguyen B, et al. Phase III study of nilotinib versus best supportive care with or without a TKI in patients with gastrointestinal stromal tumors resistant to or intolerant of imatinib and sunitinib. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2012;23(7):1680-7.
50. Blay JY, Shen L, Kang YK, Rutkowski P, Qin S, Nosov D, et al. Nilotinib versus imatinib as first-line therapy for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumours (ENESTg1): a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2015;16(5):550-60.
51. Mir O, Cropet C, Toulmonde M, Cesne AL, Molimard M, Bompas E, et al. Pazopanib plus best supportive care versus best supportive care alone in advanced gastrointestinal stromal tumours resistant to imatinib and sunitinib (PAZOGIST): a randomised, multicentre, open-label phase 2 trial. Lancet Oncol. 2016;17(5):632-41.
52. Kang YK, Ryu MH, Yoo C, Ryoo BY, Kim HJ, Lee JJ, et al. Resumption of imatinib to control metastatic or unresectable gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (RIGHT): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2013;14(12):1175-82.
53. Kim HD, Yoo C, Ryu MH, Kang YK. A randomised phase 2 study of continuous or intermittent dosing schedule of imatinib re-challenge in patients with tyrosine kinase inhibitor-refractory gastrointestinal stromal tumours. Br J Cancer. 2023;129(2):275-82.
54. Adenis A, Blay JY, Bui-Nguyen B, Bouche O, Bertucci F, Isambert N, et al. Masitinib in advanced gastrointestinal stromal tumor (GIST) after failure of imatinib: a randomized controlled open-label trial. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2014;25(9):1762-9.
55. Kurokawa Y, Honma Y, Sawaki A, Naito Y, Iwagami S, Komatsu Y, et al. Pimitespib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumor (CHAPTER-GIST-301): a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. Ann Oncol. 2022;33(9):959-67.
56. Singh AS, Hecht JR, Rosen L, Wainberg ZA, Wang X, Douek M, et al. A Randomized Phase II Study of Nivolumab Monotherapy or Nivolumab Combined with Ipilimumab in Patients with Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors. Clin Cancer Res. 2022;28(1):84-94.
57. Nishida T, Shirao K, Sawaki A, Koseki M, Okamura T, Ohtsu A, et al. Efficacy and safety profile of imatinib mesylate (ST1571) in Japanese patients with advanced gastrointestinal stromal tumors: a phase II study (STI571B1202). Int J Clin Oncol. 2008;13(3):244-51.
58. Ryu MH, Kang WK, Bang YJ, Lee KH, Shin DB, Ryoo BY, et al. A prospective, multicenter, phase 2 study of imatinib mesylate in korean patients with metastatic or unresectable gastrointestinal stromal tumor. Oncology. 2009;76(5):326-32.
59. George S, Blay JY, Casali PG, Le Cesne A, Stephenson P, Deprimo SE, et al. Clinical evaluation of continuous daily dosing of sunitinib malate in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after imatinib failure. Eur J Cancer. 2009;45(11):1959-68.
60. Shirao K, Nishida T, Doi T, Komatsu Y, Muro K, Li Y, et al. Phase I/II study of sunitinib malate in Japanese patients with gastrointestinal stromal tumor after failure of prior treatment with imatinib mesylate. Invest New Drugs. 2010;28(6):866-75.
61. Reichardt P, Kang YK, Rutkowski P, Schuette J, Rosen LS, Seddon B, et al. Clinical outcomes of patients with advanced gastrointestinal stromal tumors: safety and efficacy in a worldwide treatment-use trial of sunitinib. Cancer. 2015;121(9):1405-13.

62. George S, Wang Q, Heinrich MC, Corless CL, Zhu M, Butrynski JE, et al. Efficacy and safety of regorafenib in patients with metastatic and/or unresectable GI stromal tumor after failure of imatinib and sunitinib: a multicenter phase II trial. J Clin Oncol. 2012;30(19):2401-7.
63. Son MK, Ryu MH, Park JO, Im SA, Kim TY, Lee SJ, et al. Efficacy and Safety of Regorafenib in Korean Patients with Advanced Gastrointestinal Stromal Tumor after Failure of Imatinib and Sunitinib: A Multicenter Study Based on the Management Access Program. Cancer Res Treat. 2017;49(2):350-7.
64. Li J, Cai S, Zhou Y, Zhang J, Zhou Y, Cao H, et al. Efficacy and Safety of Ripretinib in Chinese Patients with Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors as a Fourth- or Later-Line Therapy: A Multicenter, Single-Arm, Open-Label Phase II Study. Clin Cancer Res. 2022;28(16):3425-32.
65. Li J, Zhang X, Deng Y, Wu X, Zheng Z, Zhou Y, et al. Efficacy and Safety of Avapritinib in Treating Unresectable or Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumors: A Phase I/II, Open-Label, Multicenter Study. Oncologist. 2023;28(2):187-e14.
66. Sawaki A, Nishida T, Doi T, Yamada Y, Komatsu Y, Kanda T, et al. Phase 2 study of nilotinib as third-line therapy for patients with gastrointestinal stromal tumor. Cancer. 2011;117(20):4633-41.
67. H.L. Kindler NPC, K. Wroblewski, R.G. Maki, D.R.D'Amo et.al. Sorafenib (SOR) in patients (pts) with imatinib (IM) and sunitinib (SU)-resistant (RES) gastrointestinal stromal tumors (GIST): Final results of a University of Chicago Phase II Consortium trial. [abstract]. Journal of Clinical Oncology. 2011;29(15).
68. Park SH, Ryu MH, Ryoo BY, Im SA, Kwon HC, Lee SS, et al. Sorafenib in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumors who failed two or more prior tyrosine kinase inhibitors: a phase II study of Korean gastrointestinal stromal tumors study group. Invest New Drugs. 2012;30(6):2377-83.
69. Eriksson M, Reichardt P, Joensuu H, Krarup-Hansen A, Hagberg O, Hohenberger P, et al. Benefit of pazopanib in advanced gastrointestinal stromal tumours: results from a phase II trial (SSG XXI, PAGIST). ESMO Open. 2021;6(4):100217.
70. Schoffski P, Reichardt P, Blay JY, Dumez H, Morgan JA, Ray-Coquard I, et al. A phase I-II study of everolimus (RAD001) in combination with imatinib in patients with imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2010;21(10):1990-8.
71. Schöffski P, Mir O, Kasper B, Papai Z, Blay JY, Italiano A, et al. Activity and safety of the multi-target tyrosine kinase inhibitor cabozantinib in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumour after treatment with imatinib and sunitinib: European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase II trial 1317 'CaboGIST'. Eur J Cancer. 2020;134:62-74.
72. George S, von Mehren M, Fletcher JA, Sun J, Zhang S, Pritchard JR, et al. Phase II Study of Ponatinib in Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors: Efficacy, Safety, and Impact of Liquid Biopsy and Other Biomarkers. Clin Cancer Res. 2022;28(7):1268-76.
73. J.C. Trent KW, M. von Mehren et al. A phase II study of dasatinib for patients with imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor (GIST) [abstract 10006]. J Clin Oncol. 2011;29(15_suppl).
74. Montemurro M, Cioffi A, Domont J, Rutkowski P, Roth AD, von Moos R, et al. Long-term outcome of dasatinib first-line treatment in gastrointestinal stromal tumor: A multicenter, 2-stage phase 2 trial (Swiss Group for Clinical Cancer Research 56/07). Cancer. 2018;124(7):1449-54.
75. Schuetze SM, Bolejack V, Thomas DG, von Mehren M, Patel S, Samuels B, et al. Association of Dasatinib With Progression-Free Survival Among Patients With Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors Resistant to Imatinib. JAMA Oncol. 2018;4(6):814-20.
76. Zhou Y, Zhang X, Wu X, Zhou Y, Zhang B, Liu X, et al. A prospective multicenter phase II study on the efficacy and safety of dasatinib in the treatment of metastatic gastrointestinal stromal tumors failed by imatinib and sunitinib and analysis of NGS in peripheral blood. Cancer Med. 2020;9(17):6225-33.
77. Le Cesne A, Blay JY, Bui BN, Bouche O, Adenis A, Domont J, et al. Phase II study of oral masitinib mesilate in imatinib-naive patients with locally advanced or metastatic gastro-intestinal stromal tumour (GIST). Eur J Cancer. 2010;46(8):1344-51.

78. Sawaki A, Yamada Y, Komatsu Y, Kanda T, Doi T, Koseki M, et al. Phase II study of motesanib in Japanese patients with advanced gastrointestinal stromal tumors with prior exposure to imatinib mesylate. Cancer Chemother Pharmacol. 2010;65(5):961-7.
79. Benjamin RS, Schoffski P, Hartmann JT, Van Oosterom A, Bui BN, Duyster J, et al. Efficacy and safety of motesanib, an oral inhibitor of VEGF, PDGF, and Kit receptors, in patients with imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors. Cancer Chemother Pharmacol. 2011;68(1):69-77.
80. Joensuu H, De Braud F, Grignagni G, De Pas T, Spitalieri G, Coco P, et al. Vatalanib for metastatic gastrointestinal stromal tumour (GIST) resistant to imatinib: final results of a phase II study. Br J Cancer. 2011;104(11):1686-90.
81. Kang YK, Yoo C, Ryoo BY, Lee JJ, Tan E, Park I, et al. Phase II study of dovitinib in patients with metastatic and/or unresectable gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib. Br J Cancer. 2013;109(9):2309-15.
82. Joensuu H, Blay JY, Comandone A, Martin-Broto J, Fumagalli E, Grignani G, et al. Dovitinib in patients with gastrointestinal stromal tumour refractory and/or intolerant to imatinib. Br J Cancer. 2017;117(9):1278-85.
83. Wagner AJ, Kindler H, Gelderblom H, Schoffski P, Bauer S, Hohenberger P, et al. A phase II study of a human anti-PDGFRalpha monoclonal antibody (olaratumab, IMC-3G3) in previously treated patients with metastatic gastrointestinal stromal tumors. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2017;28(3):541-6.
84. Doi T, Kurokawa Y, Sawaki A, Komatsu Y, Ozaka M, Takahashi T, et al. Efficacy and safety of TAS-116, an oral inhibitor of heat shock protein 90, in patients with metastatic or unresectable gastrointestinal stromal tumour refractory to imatinib, sunitinib and regorafenib: a phase II, single-arm trial. European Journal of Cancer. 2019;121:29-39.
85. Chi P, Qin LX, Nguyen B, Kelly CM, D'Angelo SP, Dickson MA, et al. Phase II Trial of Imatinib Plus Binimetinib in Patients With Treatment-Naive Advanced Gastrointestinal Stromal Tumor. J Clin Oncol. 2022;40(9):997-1008.
86. Zalcberg JR, Verweij J, Casali PG, Le Cesne A, Reichardt P, Blay JY, et al. Outcome of patients with advanced gastro-intestinal stromal tumours crossing over to a daily imatinib dose of 800 mg after progression on 400 mg. Eur J Cancer. 2005;41(12):1751-7.
87. Cassier PA, Fumagalli E, Rutkowski P, Schoffski P, Van Glabbeke M, Debiec-Rychter M, et al. Outcome of patients with platelet-derived growth factor receptor alpha-mutated gastrointestinal stromal tumors in the tyrosine kinase inhibitor era. Clin Cancer Res. 2012;18(16):4458-64.
88. Reichardt P, Demetri GD, Gelderblom H, Rutkowski P, Im SA, Gupta S, et al. Correlation of KIT and PDGFRA mutational status with clinical benefit in patients with gastrointestinal stromal tumor treated with sunitinib in a worldwide treatment-use trial. BMC Cancer. 2016;16:22.
89. Montemurro M, Schoffski P, Reichardt P, Gelderblom H, Schutte J, Hartmann JT, et al. Nilotinib in the treatment of advanced gastrointestinal stromal tumours resistant to both imatinib and sunitinib. Eur J Cancer. 2009;45(13):2293-7.
90. Montemurro M, Gelderblom H, Bitz U, Schutte J, Blay JY, Joensuu H, et al. Sorafenib as third- or fourth-line treatment of advanced gastrointestinal stromal tumour and pretreatment including both imatinib and sunitinib, and nilotinib: A retrospective analysis. Eur J Cancer. 2013;49(5):1027-31.
91. Farag S, Somaiah N, Choi H, Heeres B, Wang WL, van Boven H, et al. Clinical characteristics and treatment outcome in a large multicentre observational cohort of PDGFRA exon 18 mutated gastrointestinal stromal tumour patients. Eur J Cancer. 2017;76:76-83.
92. Hislop J, Mowatt G, Sharma P, Fraser C, Elders A, Jenkinson D, et al. Systematic review of escalated imatinib doses compared with sunitinib or best supportive care, for the treatment of people with unresectable/metastatic gastrointestinal stromal tumours whose disease has progressed on the standard imatinib dose. J Gastrointest Cancer. 2012;43(2):168-76.

93. Xie F, Xiao W, Jiang Y, Xia X, Wang Y. Relationship between efficacy of sunitinib and KIT mutation of patients with advanced gastrointestinal stromal tumors after failure of imatinib: A systematic review. Medicine (Baltimore). 2019;98(19):e15478.
94. Tan S, Chen P, Ji J, Guo S, Yu D, Asakawa T, et al. Genomic Subtypes of GISTs for Stratifying Patient Response to Sunitinib following Imatinib Resistance: A Pooled Analysis and Systematic Review. Dis Markers. 2018;2018:1368617.
95. Gastrointestinal Stromal Tumor Meta-Analysis G. Comparison of two doses of imatinib for the treatment of unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors: a meta-analysis of 1,640 patients. J Clin Oncol. 2010;28(7):1247-53.
96. Liu SL, Chen G, Zhao YP, Wu WM, Zhang TP. Optimized dose of imatinib for treatment of gastrointestinal stromal tumors: a meta-analysis. J Dig Dis. 2013;14(1):16-21.
97. M. von Mehren MCH, H. Joensuu, C.D. Blanke, E. Wehrle, G.D. Demetri. Follow-up results after 9 years (yrs) of the ongoing, phase II B2222 trial of imatinib mesylate (IM) in patients (pts) with metastatic or unresectable KIT+ gastrointestinal stromal tumors (GIST). [abstract]. J Clin Oncol. 2011;29(15).
98. Casali PG, Zalcberg J, Le Cesne A, Reichardt P, Blay JY, Lindner LH, et al. Ten-Year Progression-Free and Overall Survival in Patients With Unresectable or Metastatic GI Stromal Tumors: Long-Term Analysis of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Italian Sarcoma Group, and Australasian Gastrointestinal Trials Group Intergroup Phase III Randomized Trial on Imatinib at Two Dose Levels. J Clin Oncol. 2017;35(15):1713-20.
99. Debiec-Rychter M, Sciot R, Le Cesne A, Schlemmer M, Hohenberger P, van Oosterom AT, et al. KIT mutations and dose selection for imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours. Eur J Cancer. 2006;42(8):1093-103.
100. Heinrich MC, Owzar K, Corless CL, Hollis D, Borden EC, Fletcher CD, et al. Correlation of kinase genotype and clinical outcome in the North American Intergroup Phase III Trial of imatinib mesylate for treatment of advanced gastrointestinal stromal tumor: CALGB 150105 Study by Cancer and Leukemia Group B and Southwest Oncology Group. J Clin Oncol. 2008;26(33):5360-7.
101. Le Cesne A, Ray-Coquard I, Bui BN, Adenis A, Rios M, Bertucci F, et al. Discontinuation of imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours after 3 years of treatment: an open-label multicentre randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2010;11(10):942-9.
102. I. L. Ray-Coquard NBB, A.Adenis, M. Rios Sr., F. Bertucci, S. Chabaud et.al. . Risk of relapse with imatinib (IM) discontinuation at 5 years in advanced GIST patients: Results of the prospective BFR14 randomized phase III study comparing interruption versus continuation of IM at 5 years of treatment: A French Sarcoma Group Study. [abstract]. Journal of Clinical Oncology. 2010;28(15).
103. Patrikidou A, Chabaud S, Ray-Coquard I, Bui BN, Adenis A, Rios M, 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. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2013;24(4):1087-93.
104. Demetri GD, Wang Y, Wehrle E, Racine A, Nikolova Z, Blanke CD, et al. Imatinib plasma levels are correlated with clinical benefit in patients with unresectable/metastatic gastrointestinal stromal tumors. J Clin Oncol. 2009;27(19):3141-7.
105. Bouchet S, Poulette S, Titier K, Moore N, Lassalle R, Abouelfath A, et al. Relationship between imatinib trough concentration and outcomes in the treatment of advanced gastrointestinal stromal tumours in a real-life setting. Eur J Cancer. 2016;57:31-8.
106. Demetri GD, Garrett CR, Schoffski P, Shah MH, Verweij J, Leyvraz S, et al. Complete longitudinal analyses of the randomized, placebo-controlled, phase III trial of sunitinib in patients with gastrointestinal stromal tumor following imatinib failure. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research. 2012;18(11):3170-9.

107. Heinrich MC, Maki RG, Corless CL, Antonescu CR, Harlow A, Griffith D, et al. Primary and secondary kinase genotypes correlate with the biological and clinical activity of sunitinib in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor. J Clin Oncol. 2008;26(33):5352-9.
108. Ben-Ami E, Barysauskas CM, von Mehren M, Heinrich MC, Corless CL, Butrynski JE, et al. Long-term follow-up results of the multicenter phase II trial of regorafenib in patients with metastatic and/or unresectable GI stromal tumor after failure of standard tyrosine kinase inhibitor therapy. Ann Oncol. 2016;27(9):1794-9.
109. George S, Chi P, Heinrich MC, von Mehren M, Jones RL, Ganjoo K, et al. Ripretinib intrapatient dose escalation after disease progression provides clinically meaningful outcomes in advanced gastrointestinal stromal tumour. Eur J Cancer. 2021;155:236-44.
110. George S, Blay J-Y, Chi P, Jones RL, Serrano C, Somaiah N, et al. INSIGHT: A phase 3, randomized, multicenter, open-label study of ripretinib vs sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumor previously treated with imatinib harboring KIT exon 11 + 17 and/or 18 mutations. Journal of Clinical Oncology. 2023;41(16_suppl):TPS11582-TPS.
111. Bauer S, Jones RL, George S, Gelderblom H, Schöffski P, Mehren Mv, et al. Mutational heterogeneity of imatinib resistance and efficacy of ripretinib vs sunitinib in patients with gastrointestinal stromal tumor: ctDNA analysis from INTRIGUE. Journal of Clinical Oncology. 2023;41(36_suppl):397784-.
112. Dewaele B, Wasag B, Cools J, Sciot R, Prenen H, Vandenberghe P, et al. Activity of dasatinib, a dual SRC/ABL kinase inhibitor, and IPI-504, a heat shock protein 90 inhibitor, against gastrointestinal stromal tumor-associated PDGFRAD842V mutation. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research. 2008;14(18):5749-58.
113. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, DuBois SG, Lassen UN, Demetri GD, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. N Engl J Med. 2018;378(8):731-9.
114. Hong DS, DuBois SG, Kummar S, Farago AF, Albert CM, Rohrberg KS, et al. Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. Lancet Oncol. 2020;21(4):531-40.
115. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, Siena S, Shaw AT, Farago AF, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. Lancet Oncol. 2020;21(2):271-82.
116. Ganjoo KN, Villalobos VM, Kamaya A, Fisher GA, Butrynski JE, Morgan JA, et al. A multicenter phase II study of pazopanib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST) following failure of at least imatinib and sunitinib. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2014;25(1):236-40.
117. Yebra M, Bhargava S, Kumar A, Burgoyne AM, Tang CM, Yoon H, et al. Establishment of Patient-Derived Succinate Dehydrogenase-Deficient Gastrointestinal Stromal Tumor Models for Predicting Therapeutic Response. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research. 2022;28(1):187-200.
118. Farag S, Geus-Oei LF, van der Graaf WT, van Coevorden F, Grunhagen D, Reyners AKL, et al. Early Evaluation of Response Using (18)F-FDG PET Influences Management in Gastrointestinal Stromal Tumor Patients Treated with Neoadjuvant Imatinib. Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine. 2018;59(2):194-6.
119. Corless CL, Fletcher JA, Heinrich MC. Biology of gastrointestinal stromal tumors. J Clin Oncol. 2004;22(18):3813-25.
120. Khosroyani HM, Klug LR, Heinrich MC. TKI Treatment Sequencing in Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors. Drugs. 2023;83(1):55-73.
121. Heinrich MC, Rankin C, Blanke CD, Demetri GD, Borden EC, Ryan CW, et al. Correlation of Long-term Results of Imatinib in Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors With Next-Generation Sequencing Results: Analysis of Phase 3 SWOG Intergroup Trial S0033. JAMA Oncol. 2017;3(7):944-52.

122. Schoffski P, George S, Heinrich MC, Zalcberg JR, Bauer S, Gelderblom H, et al. Patient-reported outcomes in individuals with advanced gastrointestinal stromal tumor treated with ripretinib in the fourth-line setting: analysis from the phase 3 INVICTUS trial. BMC Cancer. 2022;22(1):1302.

5. Metode

Litteratursøgning

Foreliggende litteratur er tilvejebragt på basis af grundig litteraturgennemgang (se søgeprotokol - bilag 1). Der er primært taget udgangspunkt i originallitteratur (fase II og III studier), hvorfra der er foretaget grov selektion med frasortering af ikke relevante publikationer (se flowchart - bilag 2). Studier med <30 patienter er frasorteret. Evidenstabeller (bilag 3 til 5) er efterfølgende udfærdiget og evidensniveaet er anført. Retningslinjerne er herefter udarbejdet og efterfølgende justeret/suppleret med informationer fra internationale guidelines (se søgeprotokol - bilag 1). Reviewartikler er anvendt i begrænset omfang for at sikre, at relevant litteratur er inkluderet (se flowchart - bilag 2). Metaanalyser er anvendt i det omfang de har været tilgængelige og relevante. Hvor der ikke har været evidens, bygger anbefalinger på ekspertkonsensus. Evidensniveauer og gradering af anbefalingens styrke er baseret på skema iht. Oxford 2009.

Litteraturgennemgang

Litteraturgennemgang er foretaget af Charlotte Brinch. Det er primært originallitteratur med specifikt fokus på kliniske forsøg, der danner grundlag for denne retningslinje. Studierne har været kritisk gennemgået vha. Oxford 2009 og evidenstabeller er udformet.

Formulering af anbefalinger

Anbefalingerne er formuleret af Charlotte Brinch og Anders Krarup-Hansen. Anbefalingerne er forelagt og diskuteret ved årsmøde i DSG primo januar 2024. Der er lagt vægt på at outcomes skal være gavnlige for patienterne (overlevelsesgevinst og minimere morbiditet).

Interessentinvolvering

Der har ikke været patienter eller andre ikke-DSG-medlemmer involveret i udarbejdelsen af denne retningslinje.

Høring

Retningslinjen har ikke været i ekstern høring.

Godkendelse

Faglig godkendelse:
Retningslinjen for 'medicinsk kræftbehandling af patienter med Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST)' blev sendt til høring hos DSG's bestyrelse og medlemmer forud for DSG´s årsmøde primo januar 2024. Retningslinjen blev forelagt og diskuteret her og slutteligt godkendt.

Administrativ godkendelse:
Retningslinjen er administrativt godkendt af Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet den 18. januar 2024.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift eller reduceret udgift

De i retningslinjen direkte anførte behandlingsanbefalinger vil ikke medføre betydelige merudgifter. Hvis nogle af de nye EMA/FDA godkendte behandlinger også bliver godkendt af Medicinrådet kan det føre til merudgifter. Patent på imatinib, sunitinib og sorafenib er nu bortfaldet og der er derfor sket en kraftig reduktion af udgifter til disse behandlinger.

Behov for yderligere forskning

Til patienter med avanceret GIST er der fire godkendte behandlinger. Evidensen for de efterfølgende behandlingsmuligheder, bygger på mindre ikke-randomiserede studier og der er derfor brug for yderligere forskning for at afklare behandlingseffekten af disse behandlinger til denne patientgruppe.

Til patienter med avanceret/metastatisk GIST er der pågående studier som undersøger nye behandlingsmuligheder som f.eks. lenvatinib (NCT04193553) og bezuclastinib + sunitinib vs. sunitinib (NCT05208047, PEAK study).

Studierne INSIGHT (beskrevet under afsnittet "Livslang onkologisk behandling") og PEAK undersøger om hhv. ripretinib og bezuclastinib i kombination med sunitinib har effekt hos patienter med sekundære mutationer i *KIT*.

Et pågående prospektivt studie er ved at undersøge 5-års PFS for patienter med høj risiko GIST efter neoadjuverende behandling (NCT04933669).

Det er kendt at patienter med *KIT* og *PDGFRA* wildtype GIST (ca. 12% af alle GIST) (119) har nedsat sensitivitet overfor imatinib (120). Denne patientgruppe kan have ændringer i andre gener som *SDH (ca. 83%)*, *NTRK (ca. 8%)*, og *BRAF* (ca. 7%) som dermed kan være target for målrettet behandling (120). Evidensgrundlaget er lavt for anbefalingerne over behandlingen til disse molekylære undertyper og der er derfor behov for yderligere forskning indenfor disse patientgrupper.

Immunterapi som har vist sig at være effektiv indenfor flere typer af kræft har kun haft begrænset værdi til patienter med GIST.
Flere pågående studier undersøger immunterapi alene eller i kombination med en TKI til patienter med GIST:

- Anti-PD1 i kombination med en Indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) inhibitor
  - Pembrolizumab +/- epacadostat efter progression på imatinib hos patienter med avanceret GIST (NCT03291054)
- Anti-CTLA-4 i kombination med TKI
  - Ipilimumab + imatinib hos patienter med en KIT-muteret tumor (NCT01738139)
- Anti-PDL1 i kombination med TKI
  - Avelumab + axitinib til patienter med ikke-operabel/metastatisk GIST efter progression på imatinib (NCT04258956).
  - Imatinib reintroduktion i kombination med atezolizumab vs. imatinib reintroduktion alene efter progression på standardbehandlinger (NCT05152472)

Forfattere og habilitet

Anfør hvem der har forfattet retningslinjen (førsteforfatter først – rækkefølge afklares ved opstart af arbejdet).

- Charlotte Brinch, klinisk onkologi, læge, Ph.d., Afdeling for Kræftbehandling, Herlev & Gentofte Hospital
- Anders Krarup-Hansen, klinisk onkologi, overlæge, Ph.d., klinisk lektor, Afdeling for Kræftbehandling, Herlev & Gentofte Hospital

Jf. Habilitetspolitikken henvises til deklaration via Lægemiddelstyrelsens hjemmeside for detaljerede samarbejdsrelationer: https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/godkendelse/sundhedspersoners-tilknytning-til-virksomheder/lister-over-tilknytning-til-virksomheder/apotekere,-laeger,-sygeplejersker-og-tandlaeger

Plan for opdatering

Retningslinjen planlægges opdateret igen om 3 år.

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 9.3 af skabelonen.

6. Monitoreringsplan

Standarder og indikatorer

Da GIST er en sjælden og heterogen sygdomsgruppe, vil behandlingen ofte bygge på en individualiseret behandlingsstrategi. Det er således ikke meningsfyldt at udvælge og monitorere på specifikke standarder og indikatorer i forbindelse med den medicinske kræftbehandling af patienter med GIST.

Plan for audit og feedback

Retningslinjen skal med passende intervaller opdateres ud fra nationale og internationale peer review publicerede data.

7. Bilag

Bilag 1 – Søgeprotokol

Titel (på retningslinje)	Medicinsk behandling til patienter med Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST)
DMCG	*DSG*
Kontakt med metodespecialist	*Nej*
Senest udfyldt	*31/10/2023*

Afgrænsning af emne	
Baggrund	*Medicinsk behandling til patienter med Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST)*
Inklusions- og eksklusionskriterier	*Publikationsdato (periode): fra 1946 – til august 2023* *Søgning foretaget d. 07/08/2023* *Sprog: engelsk, dansk, svensk og norsk* *Publikationstype(-r): Guidelines, reviews, originale artikler*

Emneord	Populationen	Intervention	Studietyper	Outcomes
Dansk	*Gastrointestinal stromal tumor, GIST, Gastrointestinal Stromal Neoplasm*	*Tyrosinkinase inhibitor, imatinib, sunitinib, regorafenib, sorafenib, nilotinib, pazopanib, dasatanib*	*Fase 2 og 3 forsøg, kliniske forsøg*	*Effekt af behandling, overlevelse, tid til progression*
Engelsk	*Gastrointestinal stromal tumor, GIST, Gastrointestinal Stromal Neoplasm*	*Tyrosinkinase inhibitor, imatinib, sunitinib, regorafenib, sorafenib, nilotinib, pazopanib, dasatanib*	*Phase III clinical trials, phase 3 clinical trials, FDA phase III evaluation studies, FDA phase 3 evaluation studies, FDA phase III drug evaluation, FDA phase 3 drug evaluation* *Phase II clinical trials, phase 2 clinical trials, FDA phase II evaluation studies, FDA*	*Effect, overall survival, time to progression*

			phase 2 evaluation studies, FDA phase II drug evaluation, FDA phase 2 drug evaluation	

Søgning efter guidelines

Databaser (Guidelines)	Dato for søgning	Ansvarlig for søgningen
G-I-N International http://www.g-i-n.net/library/international-guidelines-library	**07/08/2023**	CBR (ingen)
NICE (UK) https://www.nice.org.uk/guidance/published?type=apg,csg,cg,mpg,ph,sg,sc	**07/08/2023**	CBR (17 hits, 7 udvalgt)
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) http://www.sign.ac.uk/our-guidelines.html	**07/08/2023**	CBR (ingen)
Helsedirektoratet (Norge) https://helsedirektoratet.no/retningslinjer	**07/08/2023**	CBR (0 guideline)
Socialstyrelsen (Sverige) http://socialstyrelsen.se/	**07/08/2023**	CBR (ingen)
European Society for Medical Oncologyhttp://www.esmo.org/Guidelines	**07/08/2023**	CBR (1 guideline)
National Comprehensive Cancer Network https://www.nccn.org/professionals/physician%20gls/default.aspx	**07/08/2023**	CBR (1 guideline)

Søgning efter systematiske reviews

Databaser (systematiske reviews)	Dato for søgning	Ansvarlig for søgningen
Pubmed	**07/08/2023**	CBR (100 hits, 6 udvalgt)
Cochrane library	**07/08/2023**	CBR (ingen)

Søgning efter primærlitteratur

Databaser (primær litteratur)	Dato for søgning	Ansvarlig for søgningen
Pubmed	**07/08/2023**	CBR

Søgestrategier

Guidelines søgning. Søgningen på de forskellige guidelines blev foretaget den 07/08/2023.
Følgende søgeord anvendt: Gastrointestinal stromal tumor, GIST, Gastrointestinal stromacellstumör

Pubmed: søgestreng anvendt til at finde review artikler. Søgning foretaget 07/08/2023.

((((((((((((("Gastrointestinal Stromal Tumors"[Mesh]) OR "Stromal Tumor, Gastrointestinal") OR "Stromal Tumors, Gastrointestinal") OR "Tumor, Gastrointestinal Stromal") OR "Tumors, Gastrointestinal Stromal") OR "Gastrointestinal Stromal Neoplasms") OR "Neoplasm, Gastrointestinal Stromal") OR "Neoplasms, Gastrointestinal Stromal") OR "Stromal Neoplasm, Gastrointestinal") OR "Stromal Neoplasms, Gastrointestinal") OR "Gastrointestinal Stromal Tumor") OR "Gastrointestinal Stromal Neoplasm") OR "Gastrointestinal Stromal Sarcoma")) AND "Systematic Review" [Publication Type]

Antal hits: 100

Pubmed: søgestreng anvendt til at finde original litteratur. Søgningen foretaget 07/08/2023

Fase III studier

((((((((((((("Gastrointestinal Stromal Tumors"[Mesh]) OR "Stromal Tumor, Gastrointestinal") OR "Stromal Tumors, Gastrointestinal") OR "Tumor, Gastrointestinal Stromal") OR "Tumors, Gastrointestinal Stromal") OR "Gastrointestinal Stromal Neoplasms") OR "Neoplasm, Gastrointestinal Stromal") OR "Neoplasms, Gastrointestinal Stromal") OR "Stromal Neoplasm, Gastrointestinal") OR "Stromal Neoplasms, Gastrointestinal") OR "Gastrointestinal Stromal Tumor") OR "Gastrointestinal Stromal Neoplasm") OR "Gastrointestinal Stromal Sarcoma")) AND (((((("Clinical Trials, Phase III as Topic"[Mesh]) OR "Clinical Trials, Phase 3 ") OR "Evaluation Studies, FDA Phase III ") OR "Drug Evaluation, FDA Phase III ") OR "Drug Evaluation, FDA Phase 3 ") OR "Evaluation Studies, FDA Phase 3 ") OR "Clinical trials, phase III")

Antal hits: 95

OG

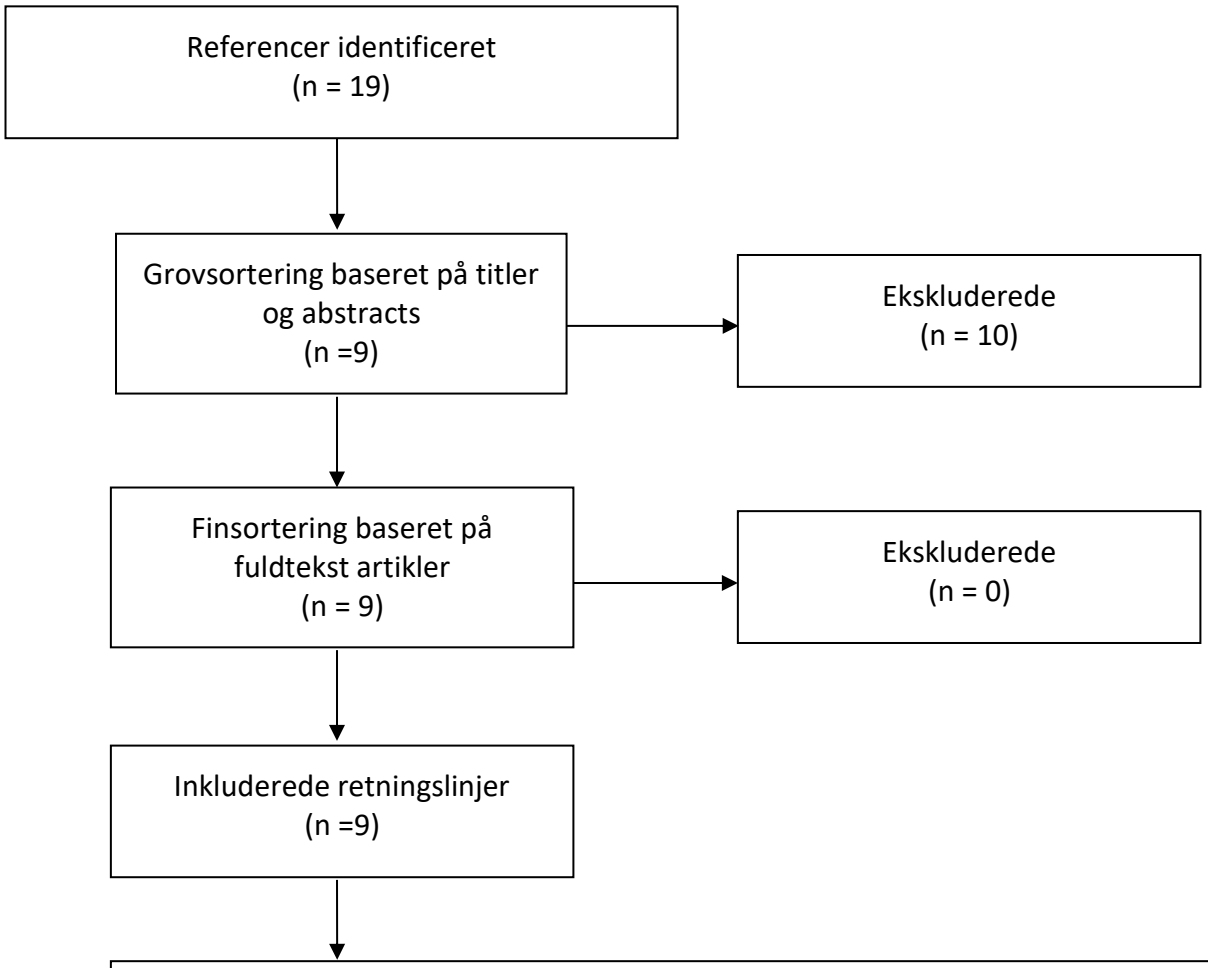
Fase II studier

((((((((((((("Gastrointestinal Stromal Tumors"[Mesh]) OR "Stromal Tumor, Gastrointestinal") OR "Stromal Tumors, Gastrointestinal") OR "Tumor, Gastrointestinal Stromal") OR "Tumors, Gastrointestinal Stromal") OR "Gastrointestinal Stromal Neoplasms") OR "Neoplasm, Gastrointestinal Stromal") OR "Neoplasms, Gastrointestinal Stromal") OR "Stromal Neoplasm, Gastrointestinal") OR "Stromal Neoplasms, Gastrointestinal") OR "Gastrointestinal Stromal Tumor") OR "Gastrointestinal Stromal Neoplasm") OR "Gastrointestinal Stromal Sarcoma")) AND (((((("Clinical Trials, Phase II as Topic"[Mesh]) OR "Evaluation Studies, FDA Phase II ") OR "Evaluation Studies, FDA Phase 2 ") OR "Drug Evaluation, FDA Phase II ") OR "Drug Evaluation, FDA Phase 2 ")

Antal hits: 139

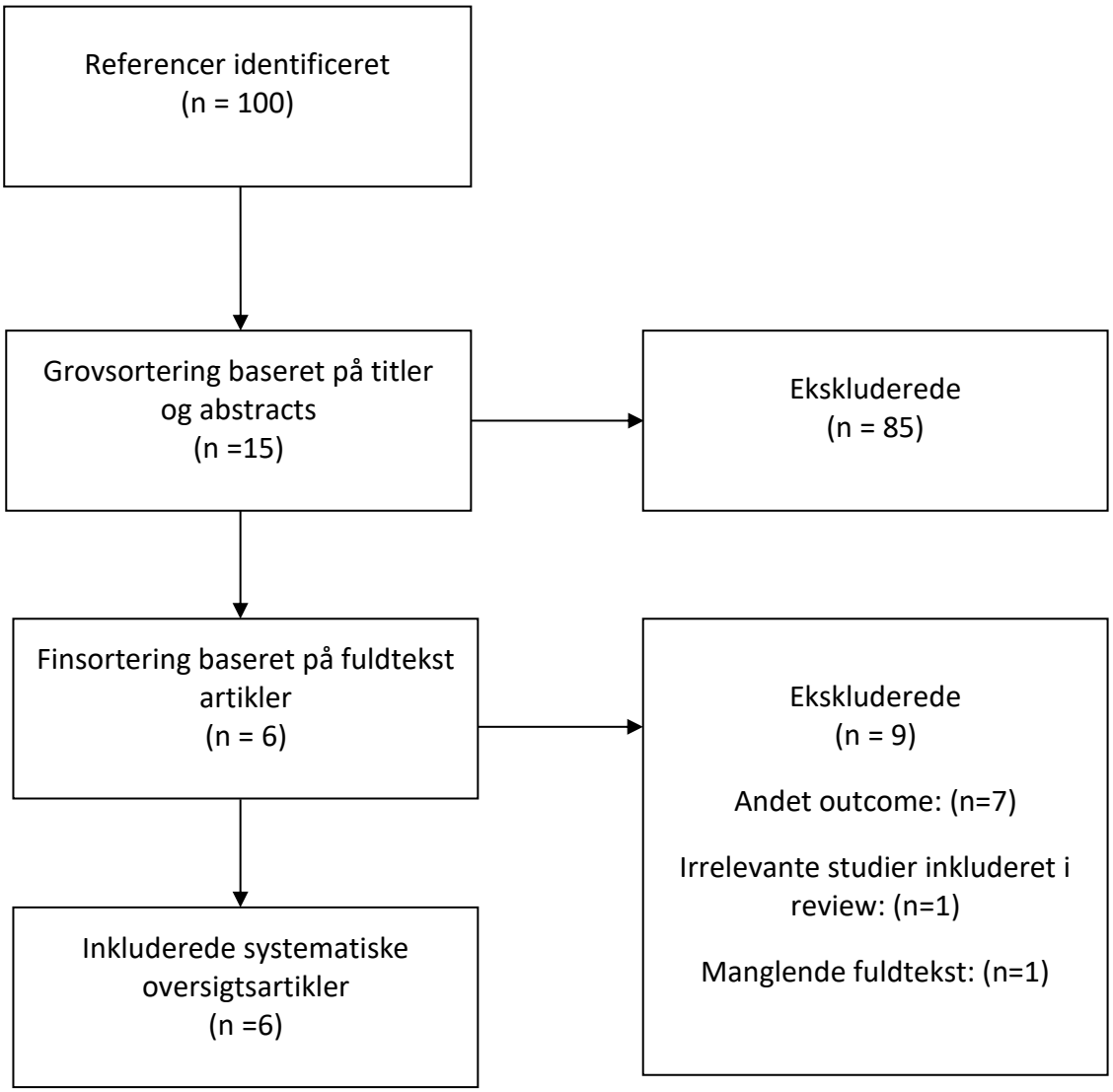
Bilag 2 – Flowchart

Flowchart – Guidelines

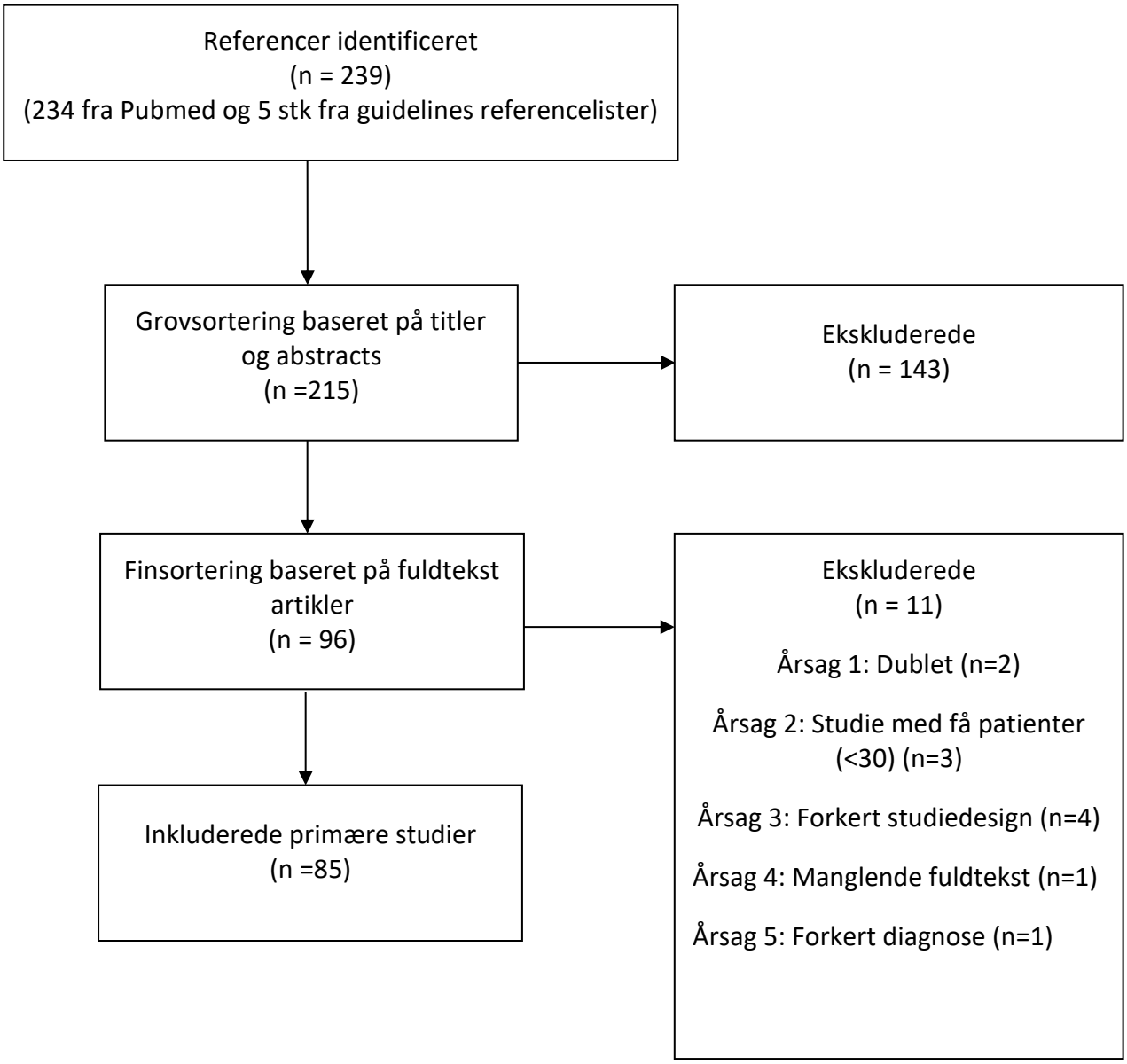


Emne 1	NCCN: Gastrointestinal Stromal Tumors, Version 1.2023
Emne 2	Gastrointestinal stromal tumours: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2021
Emne 3	NICE - Imatinib for the adjuvant treatment of gastrointestinal stromal tumours. Published: 26 November 2014.
Emne 4	NICE - Imatinib for the treatment of unresectable and/or metastatic gastrointestinal stromal tumours. Published: 27 October 2004
Emne 5	NICE - Imatinib for the treatment of unresectable and/or metastatic gastrointestinal stromal tumours. Published: 24 November 2010
Emne 6	NICE - Sunitinib for the treatment of gastrointestinal stromal tumours. Published: 23 September 2009.
Emne 7	NICE - Regorafenib for previously treated unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumours. Published: 15 November 2017
Emne 8	NICE - Larotrectinib for treating NTRK fusion-positive solid tumours
Emne 9	NICE - Entrectinib for treating NTRK fusion-positive solid tumours

Flowchart – Systematiske oversigtsartikler



Flowchart – Primære studier



Bilag 3 – Evidenstabel adjuverende onkologisk behandling

DMCG: DSG	Retningslinjens emne/titel: Medicinsk behandling til patienter med Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST)							
Forfatter/ kilde	**År**	**Undersøgelses-type/design**	**Under-søgelsens kvalitet jf. Oxford**	**Intervention**	**Sammenlignings intervention**	**Patient-population**	**Resultater (outcome)**	**Kommentarer**
1 års adjuverende behandling								
Dematteo RP et al. (16)	2009	Fase III, randomiseret, placebokontrolleret, dobbeltblindet	1b	Adjuverende imatinib 400 mg dgl i 1 år Randomiseret 1:1	Placebo	Patienter opereret for en GIST ≥3 cm (n=713)	1-års RFS: 98% (imatinib) og 83% (placebo), HR: 0.35, p<0.0001 1-års OS: 99.2% (imatinib) og 99.7% (placebo), HR: 0.66, p=0.47.	ACOSOG Z9001 studie. Ingen forskel i OS ved 1 år. Primært endepunkt blev ændret fra OS til RFS
DeMatteo RP et al. (19)	2013	Fase II, single arm	2b	Adjuverende imatinib 400 mg dgl i 1 år		Patienter opereret for GIST med høj risiko for recidiv defineret som tumorstørrelse > 10 cm i diameter, intraperitoneal tumor ruptur eller op til 4 peritoneale metastaser (n=106)	1-, 3- og 5- års OS: 99%, 97% og 83%. 1-, 3- og 5- års RFS var: 96%, 60% og 40%.	ACOSOG Z9000 Adjuverende imatinib forlænger OS sammenlignet med historiske kontroller
Kanda T et al. (20)	2013	Fase II, single arm	2b	Adjuverende imatinib 400 mg dgl i 1 år		Patienter med primær høj-risiko GIST ifølge NIH consensus criteria (14) med komplett makroskopisk resektion (n=64)	1-, 2- og 3-års RFS: 94.7%, 71.1% og 57.3% 1-, 2- og 3-års OS: 96.8%, 93.7% og 87.1%	

2 års adjuverende behandling								
Kang YK et al. (21)	2013	Fase III, single arm	2b	Adjuverende imatinib 400 mg dgl i 2 år		Patienter komplet reseceret for en GIST med en *KIT* exon 11 mutation og ≥10 mitoser/50 HPFs eller tumorstørrelse ≥10 cm eller 5-10 mitoser/50 HPFs og tumorstørrelse på 5-10 cm (n=48)	Median RFS: 57.9 mdr. 1-års RFS: 97.9% 2-års RFS: 93.6% 3-års RFS: 78.7% 15 patienter med recidiv efter endt adjuverende behandling fik genoptaget behandling med imatinib. PR og SD var bedste respons for 13 og 2 patienter ved genoptagelse, respektive	
Casali PG et al. (17)	2015	Fase III, randomiseret, open label	1b	Adjuverende imatinib 400 mg dgl i 2 år Randomiseret 1:1	Ingen behandling	Patienter gennemgået R0-R1 kirurgi for lokaliseret høj eller intermediær risiko GIST ifølge NIH consensus criteria (14) (n=908)	5-års IFFS 87.0% (imatinib) og 84.1% (kontrol), p=0.21. 3-års RFS: 84.3% (imatinib) og 66% (kontrol) 5-års RFS: 69% (imatinib) og 63% (kontrol), p< 0.001. 5 års OS: 100% (imatinib) og 99% (kontrol) RFS var signifikant forskellig mellem imatinib arm og kontrol arm for høj-risiko GIST ifølge modificerede NIH consensus criteria (8, 15).	EORTC 62024 Det primære endepunkt ændredes under studiet fra OS til IFFS. Fandt forskel i RFS men ingen i IFFS. Obs. NIH risikovurdering tager ikke højde for tumorlokalisation men kun tumorstørrelse og mitosetal.

3 års adjuverende behandling								
Joensuu H et al. (18)	2012	Fase III, randomiseret, open label	1b	Adjuverende imatinib 400 mg dgl i 1 år Randomiseret 1:1	Adjuverende imatinib 400 mg dgl i 3 år.	Patienter opereret for høj risiko GIST ifølge modificerede NIH consensus criteria (15) (n=400)	5 års RFS: 65.6% (3 års behandling) og 47.9% (1 års behandling), HR: 0.46, p<0.001. 5 års OS: 92.0% (3 års behandling) og 81.7% (1 års behandling), HR: 0.45, p=0.02	SSG XVIII/AIO
Joensuu H et al. (24)	2016	Fase III, randomiseret, open label	1b	Adjuverende imatinib 400 mg dgl i 1 år	Adjuverende imatinib 400 mg dgl i 3 år.	Patienter opereret for høj risiko GIST ifølge modificerede NIH consensus criteria (n=400)	5 års RFS: 71.1% (3 års behandling) og 52.3 % (1 års behandling), p< 0.001. 5 års OS: 91.9% (3 års behandling) og 85.3% (1 års behandling), p=0.036	Langtids follow-up
Joensuu H et al. (23)	2017	Retrospektivt studie	2b	Adjuverende imatinib 400 mg dgl i 1 år	Adjuverende imatinib 400 mg dgl i 3 år.	Patienter opereret for høj risiko GIST ifølge modificerede NIH consensus criteria (341 af de 400 patienter i SSG XVIII/AIO studiet er med i denne retrospektive opgørelse)	*KIT* exon 11 gen aberration: 5-års RFS: 71% (3 års adjuverende) og 41.3% (1 års adjuverende), p=0.001. Ingen signifikant fordel for 3 års adjuverende behandling for andre genotyp subgrupper.	Opgørelse af genotypes betydning for behandlingseffekt i SSG XVIII/AIO studiet
Joensuu H et al. (25)	2020	Fase III, randomiseret, open label	1b	Adjuverende imatinib 400 mg dgl i 1 år	Adjuverende imatinib 400 mg dgl i 3 år.	Patienter opereret for høj risiko GIST ifølge modificerede NIH consensus criteria (n=400)	10 års RFS: 52.5% (3 års behandling) og 41.8% (1 års behandling), p=0.003. 10 års OS: 79.0% (3 års behandling) og 65.3% (1 års behandling), p=0.004	10 års follow-up

5 års adjuverende behandling								
Raut C P et al. (22)	2018	Fase II, single arm	2b	Adjuverende imatinib 400 mg dgl i 5 år		Patienter med makroskopiskt komplett reseceret intermediær eller høj risiko GIST defineret som GIST uanset lokalisation på ≥2 cm med ≥5 mitoser/50 HPF eller ikke-ventrikel GIST ≥5 cm (n=91)	5 års RFS: 90% 5 års OS: 95% Ifølge AFIP criteria (8) havde 26% af patienterne intermediær risiko for recidiv.	PERSIST-5 Behandling stoppedes før tid i 49% af patienterne (21% af disse pga patientens ønske)

Recurrence-free survival (RFS), Overall survival (OS), National Institutes of Health (NIH) consensus criteria, High Power Field (HPF), Mikroskopisk fri margin (R0) (38), Mikroskopisk positiv margin (R1) (38), Imatinib failure-free survival (IFFS), the Armed Forces Institute of Pathology (AFIP)

Bilag 4 – Evidenstabel neoadjuverende onkologisk behandling

DMCG: DSG	Retningslinjens emne/titel: Medicinsk behandling til patienter med Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST)						
Forfatter/ kilde	**År**	**Undersøgelses-type/design**	**Under-søgelsens kvalitet jf. Oxford**	**Intervention**	**Patient-population**	**Resultater (outcome)**	**Kommentarer**
Fiore M et al. (32)	2009	Fase II, single arm	2b	Præoperativ imatinib 400 mg og 2 års adjuverende imatinib	Patienter med ikke-operabel, operabel igennem stort indgreb eller høj perioperativ risiko GIST (n=45)	Estimeret PFS ved 3 år: 77%	
Eisenberg BL et al. (27)	2009	Fase II, single arm	2b	Neoadjuverende/ præoperativ imatinib 600 mg i 2-3 mdr og 2 års adjuverende imatinib.	Primært resektabel GIST ≥5 cm (gruppe A) eller operabel metastatisk/recidiverende GIST ≥2 cm (gruppe B) (n=63)	2 års PFS: 83% (gruppe A) og 77% (gruppe B). Estimeret OS: 93% (gruppe A) og 91% (gruppe B). Resektion margin for gruppe A og B respektive: R0: 77% og 58% R1: 15% og 5% R2: 8% og 32% Uspecificeret: 0% og 5%.	RTOG 0132 studie. Safety og efficacy – tidlige resultater
Wang D et al. (28)	2012	Fase II, single arm	2b	Neoadjuverende/ præoperativ imatinib 600 mg i 2-3 mdr og 2 års adjuverende imatinib.	Primært resektabel GIST ≥5 cm (gruppe A) eller operabel metastatisk/recidiverende GIST ≥2 cm (gruppe B) (n=63)	Estimeret 5 års PFS: 57% (gruppe A) og 30% (gruppe B). Estimeret OS: 77% (gruppe A) og 68% (gruppe B). En høj procentdel progredierede efter ophørt behandling. PFS faldt fra 83.9% (2 år) til 67.4% (3 år) til 56.7% (5 år).	Long term follow-up
Kurokawa Y et al. (33)	2017	Fase II, single arm	2b	6-9 mdr neoadjuverende imatinib 400 mg og 1 års adjuverende imatinib	Ventrikel GIST ≥10 cm (n=56)	R0-resektionsrate: 91%. 2 års OS: 98% 2-års PFS: 89%. En enkelt patient med en *KIT* exon 11 mutation progredierede under behandlingen.	Primært endepunkt ændredes fra median PFS til R0-resektionsrate

						Preservation af min.halvdelen af ventriklen i ca. 80% af patienterne med en R0-resektion.	
Xu J et al. (37)	2015	Systematisk review	1a	Undersøge effekten af resektion efter præoperativ/ neoadjuverende imatinib	Meta-analyse af 13 studier med patienter med avanceret GIST som modtaget præoperativ/neoadjuverende imatinib (n=563)	R1/R2 resektion var mindre hyppig hos patienter med en lokal ikke-operabel GIST end for patienter med recidiverende/ metastatisk GIST (RR: 0.39, p=0.005). Patienter med SD havde bedre PFS og OS end patienter med PD.	
Yang W et al. (34)	2021	Retrospektivt	2b	Undersøge effekten af neoadjuverende imatinib hos patienter med rektal GIST.	Ikke-metastatisk rektal GIST (n=100)	Median behandlingstid med neoadjuverende imatinib var 9 mdr. 75% af patienterne opnåede PR og 98.8% opnåede R0-resektion.	
Ling J et al. (35)	2021	Retrospektivt	2b	Undersøge effekten af upfront kirurgi + adjuverende imatinib (gruppe A) vs neoadjuvernede imatinib + kirurgi + adjuverende imatinib (gruppe B) hos patienter med rektal GIST	Lokaliseret rektal GIST (n=85)	Median behandlingstid med neoadjuverende imatinib var 6.9 mdr. PR-raten hos patienter behandlet med neoadjuverende imatinib var 65.9%. 5-års DRFS: 97.8% (gruppe B) vs. 71.9% (gruppe A), p=0.03. 5-års DSS: 100% (gruppe B) vs. 77.1% (gruppe A), p=0.04.	
Marqueen K et al. (36)	2021	Retrospektivt	2b	Undersøge effekten af ≥3 mdrs neoadjuverende systemisk behandling efterfulgt af kirurgi vs upfront kirurgi.	Lokaliseret ventrikel, øsofagus, tyndtarm eller colorectal GIST (n=16.308).	Median behandlingstid med neoadjuverende systemisk behandling: 6.3 mdr. >3 mdrs neoadjuverende behandling var associeret med en signifikant bedre OS: HR 0.85 [0.80-0.91]. Neoadjuverende behandling var associeret med lavere odds for 90-dags postoperativ mortalitet. Ingen forskel i R0-resektion mellem grupperne.	

Progression-free survival (PFS), Overall survival (OS), Mikroskopisk fri margin (R0), Mikroskopisk positiv margin (R1), Makroskopisk resttumor (R2)(38), Stable disease (SD), Progressive disease (PD), Partial Remission (PR), Distant recurrence-free survival (DRFS), Disease specific survival (DSS)

Bilag 5 – Evidenstabel livslang onkologisk behandling

DMCG: DSG	Retningslinjens emne/titel: Medicinsk behandling til patienter med Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST)							
Forfatter/ kilde	**År**	**Undersøgelses-type/design**	**Under-søgelsens kvalitet jf. Oxford**	**Intervention**	**Sammenlignings intervention**	**Patient-population**	**Resultater (outcome)**	**Kommentarer**
Imatinib								
Demetri GD et al. (40)	2002	Fase II, randomiseret, open label	1b	Imatinib 400 mg dgl Randomiseret 1:1	Imatinib 600 mg dgl	Avanceret GIST (n=147)	ORR: 49.3% (400 mg) og 58.1% (600 mg) 1 års OS: 88%	B222 studie.
Blanke CD et al. (7)	2008	Fase II, randomiseret, open label	1b	Imatinib 400 mg dgl Randomiseret 1:1	Imatinib 600 mg dgl	Avanceret GIST (n=147)	RR, median PFS og median OS næsten identiske i de to arme.	Long term results på B222 studiet
von Mehren MCH et al. (97)	2011	Fase II, randomiseret, open label	1b	Imatinib 400 mg dgl Randomiseret 1:1	Imatinib 600 mg dgl.	Avanceret GIST (n=147)	Estimeret 9-års OS på 35% for hele gruppen.	Long term results på B222 studiet
Verweij J et al. (41)	2004	Fase III, randomiseret	1b	Imatinib 400 mg dgl Randomiseret 1:1	Imatinib 800 mg dgl	Metastatisk eller ikke-operabel GIST (n=946)	1-års OS: 85% (400 mg) og 86% (800 mg) PFS var signifikant længere i gruppen behandlet med imatinib 800 mg (HR: 0.82, 95% CI: 0.69-0.98, log rank P=0.026). ORR: 50.1% (400 mg) og 54.3% (800 mg).	EORTC 62005 studie. Ingen forskel i OS men i PFS.
Debiec Rychter M et al. (99)	2006	Fase III, randomiseret	1b	Imatinib 400 mg dgl Randomiseret 1:1	Imatinib 800 mg dgl	Metastatisk eller ikke-operabel GIST (n=377 af patienterne med tilgængeligt tumorvævsmateriale)	*KIT* exon 9 muteret GIST: superior PFS med en reduktion af RR på 61% ved behandling med 800 mg sammenlignet med 400 mg	Bygger på EORTC 62005 studiet hvor man ser på genotyperne.
Casali PG et al. (98)	2017	Fase III, randomiseret	1b	Imatinib 400 mg dgl Randomiseret 1:1	Imatinib 800 mg dgl	Metastatisk eller ikke-operabel GIST (n=946)	Median PFS: 1.7 år (400 mg) og 2 år (800 mg).	Long term results på EORTC 62005 studie

							Median OS: 3.9 år (400 og 3.9 år (800 mg) Estimeret 10 års PFS: 9.5% (400 mg) og 9.2% (800 mg). Estimeret 10 års OS: 19.4% (400 mg) og 21.5% (800 mg)	
Zalckberg JR et al. (86)	2005	Retrospektivt studie	2b			Retrospektiv opgørelse patienter som crossed over fra 400 mg til 800 mg imatinib ved progression (n=133)	Cross over til 800 mg efter progression på 400 mg er muligt og sikkert. Median PFS efter cross over til 800 mg efter PD på 400 mg: 2.8 mdr. Ca 1/3 af patienterne havde objektiv respons eller SD. 18.1% var stadig i live og progressionsfrie 1 år efter cross over.	Retrospektivt studie af EORTC 62500 studiet af Verweij et al. fra 2004.
Blay JY et al. (42)	2007	Fase III, randomiseret	1b	Kontinuerlig imatinib 400 mg dgl efter 1 års behandling (cont) Randomiseret 1:1	Ophørt imatinib 400 mg dgl efter 1 års behandling (int)	Avanceret GIST (n=58)	Median PFS: 6.1 mdr (int) og 18 mdr (cont), p<0.0001. 92% af patienterne med progression i ophørt-arm responderede atter på imatinib efter reintroduktion.	BFR14 studie. Studiet lukkede før tid.
Le Cesne A et al. (101)	2010	Fase III, randomiseret	1b	Kontinuerlig imatinib 400 mg dgl efter 3 års behandling (cont) Randomiseret 1:1	Ophørt imatinib 400 mg dgl efter 3 års behandling (int)	Avanceret GIST, non-progression på imatinib igennem min. 3 år (n=50)	2 års PFS: 80% (cont) og 16% (int), p<0.0001 2-års OS: 92% (cont) og 96% (int), p=0.59 Median PFS: 9 mdr (int) og”not reached” (cont)	
Patrikidou A et al. (103)	2013	Fase III, randomiseret	1b	Kontinuerlig vs. ophørt behandling efter 1, 3, 5 år i BFR14 studiet. Imatinib reintroduceret ved progression		Avanceret GIST, non-progression på imatinib igennem min. 1, 3 og 5 år (n=71)	Patienter med PD kort tid efter afsluttet behandling med imatinib havde en dårligere prognose. Ved re-introduktion af imatinib ved PD blev tumor status før randomisering ikke nået.	Resultater fra BFR14 studiet 1,3,5 år.

Blanke CD et al. (43)	2008	Fase III, randomiseret, open label	1b	Imatinib 400 mg dgl Randomiseret 1:1	Imatinib 800 mg dgl	Metastatisk eller ikke-operabel GIST (n=746)	Median PFS: 18 mdr (400 mg) og 20 mdr (800 mg), p=0.13 Median OS: 55 mdr (400 mg) og 51 mdr (800 mg), p=0.83. Ingen forskel i responsrate mellem grupperne.	S0033/CALBG 150105 studiet
Heinrich MC et al. (100)	2008	Fase III, randomiseret, open label	1b	Imatinib 400 mg dgl Randomiseret 1:1	Imatinib 800 mg dgl	Metastatisk eller ikke-operabel GIST (n=428)	ORR for patienter med *KIT* exon 9 mutation (n=32): 67% (800 mg imatinib) vs. 17% (400 mg imatinib), p=0.02. Ingen forskel i PFS.	Bygger på S0033/CALBG 150105 studiet. Undersøger kinase genotype og behandlings outcome
Heinrich MC et al. (121)	2017	Fase III, randomiseret, open label	1b	Imatinib 400 mg dgl Randomiseret 1:1	Imatinib 800 mg dgl	Metastatisk eller ikke-operabel GIST (n=695)	10 års estimeret OS: 23%.	Long term results på S0033/CALBG 150105 studiet
Nishida T et al. (57)	2008	Fase II, single arm	2b	Imatinib 400 eller 600 mg dgl (ikke randomiseret)		Avanceret GIST (n=74)	Median PFS: 22.1 mdr. Estimeret 3 års OS rate: 73.6%. ORR: 60.7%	
Ryu MH et al. (58)	2009	Fase II, single arm	2b	Imatinib 400 mg dgl. Ved PD dosisøgning til 800 mg		Metastatisk eller ikke-operabel GIST (n=47)	4 års PFS: 50% 4 års OS: 65%	Ingen resultater rapporteret på det primære endepunkt (ORR).
Cassier PA et al. (87)	2012	Retrospektiv studie	2b			Avanceret GIST med *PDGFRA* mutation behandlet med imatinib (n=58)	Median PFS: 2.8 mdr (*PDGFRA* D842V substitution) og 28.5 mdr (andre *PDGFRA* mutationer), p=0.0001. Median PFS for patienter med *PDGFRA* exon 12 mutation: 12.6 mdr.	
Farag S et al. (91)	2017	Retrospektivt studie	2b			Retrospektiv opgørelse af patienter med *PDGFRA* exon 18 muteret GIST for at beskrive behandlingseffekten	*PDGFRA* exon 18 D842V mutation: 2 af 16 (12.5%) og 3 af 16 (18.8%) patienter med hhv. PR og SD.	

						(n=71 hvoraf 24 patienter havde målbar sygdom og var i behandling med imatinib)	*PDGFRA* exon 18 non- D842V mutation: 6 af 8 (75%) og 2 af 8 (25%) patienter med hhv. PR og SD.	
Gastrointestinal Stromal Tumor Meta-Analysis Group (MetaGIST) (95)	2010	Meta-analyse	1a	Imatinib 400 mg dgl	Imatinib 800 mg dgl	Avanceret GIST (n=1640)	En lille, men signifikant fordel i PFS for patienter i behandling med 800 mg imatinib. OS var identisk i de to arme. *KIT* exon 9 mutation: PFS var signifikant længere i højdosis-arm, men ingen forskel i OS. ORR for patienter med en exon 9 mutation: 47% (800 mg) og 21% (400 mg).	Metaanalyse af to store randomiserede studier som sammenlignede to doser (400 vs 800 mg imatinib dagligt)
Hislop J et al. (92)	2012	Systematisk review	1a	Formål: At undersøge effekten af dosisøgning af imatinib til 800 mg efter PD på 400 mg vs. skift til sunitinib.		16 artikler med resultater fra 5 studier danner grundlag for dette systematiske review, Studierne inkluderede patienter med ikke-operabel eller metastatisk GIST som progredieret på imatinib 400 mg.	Median OS for patienter i behandling med imatinib 800 mg og sunitinib var begge < 2 år. Ca. 1/3 af patienterne responderede eller havde SD ved dosisøgning.	
Liu SL et al. (96)	2013	Meta-analyse	1a	Formål: At undersøge effekt og sikkerhed af standard dosis (400 mg dgl) vs. højdosis imatinib (600 eller 800 mg dgl) hos patienter med avanceret GIST		Fem studier inkluderende patienter med avanceret GIST (n=2008)	Højdosis imatinib førte ikke til en længere OS end lavdosis. Bivirkninger som udslæt, blødning og kvalme øgede med dosis ($p<0.05$). Denne sammenhæng var ikke til stede for bivirkninger som: hovedpine, ødem, fatigue, anæmi, infektion og muskelkramper.	
Sunitinib								

Demetri GD et al. (44)	2006	Fase III, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret	1b	Sunitinib 50 mg dgl (6 ugers cykler med 4 ugers behandling og 2 ugers pause). Randomiseret 2:1	Placebo.	Avanceret GIST, resistent eller intolerant overfor imatinib (n=312)	Median TTP: 6.2 mdr (sunitinib) og 1.4 mdr (placebo), HR: 0.33, p<0.0001. Median PFS: 5.5 mdr (sunitinib) og 1.4 mdr (placebo), HR: 0.33, p<0.0001. ORR: 7% (sunitinib) og 0% (placebo), p=0.006	
Demetri GD et al. (106)	2012	Fase III, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret	1b	Sunitinib 50 mg dgl (6 ugers cykler med 4 ugers behandling og 2 ugers pause). Randomiseret 2:1	Placebo.	Avanceret GIST resistent eller intolerant overforimatinib (n=312)	Median OS: 16.6 mdr (sunitinib) og 14.7 mdr (placebo)	Long term follow-up. OS konvergerer. Cross over fra placebo til sunitinib var tilladt ved progression.
George S et al. (59)	2009	Fase II, single arm	2b	Sunitinib 37.5 mg dgl		Imatinib resistent eller intolerant GIST (n=60)	CBR: 53% Median PFS: 7.8 mdr Median OS: 24.6 mdr ORR: 13%	
Shirao K et al. (60)	2010	Fase I/II, single arm	2b	Sunitinib 25, 50 eller 75 mg/dag i fase 1. Derefter MTD (50 mg dgl) i fase 2. 6 ugers cykler med 4 ugers behandling og 2 ugers pause.		Imatinib resistent/ intolerant metastatisk eller ikke-operabel GIST (n=36 i fase 2)	CBR: 39%. Median TTP: 6.5 mdr	
Reichardt P et al. (61)	2015	Fase II, single arm	2b	Sunitinib 50 mg dgl (6 ugers cykler med 4 ugers behandling og 2 ugers pause)		Imatinib resistent eller intolerant avanceret GIST (n=1124)	Median TTP: 8.3 mdr Median OS: 16.6 mdr ORR: 8%	Primært endepunkt var ikke defineret
Reichardt P et al. (88)	2016	Retrospektivt studie	2b	Sunitinib 50 mg dgl (6 ugers cykler med		Imatinib resistent eller intolerant avanceret	Median PFS i hele kohorten: 7.1 mdr	Retrospektiv opgørelse af

				4 ugers behandling og 2 ugers pause)		GIST (n=230 af 1124 patienter fra fase II studiet inkluderet i dette retrospektive studie)	Median PFS ved forskellige genotyper: 12.3 mdr (KIT exon 9 mutation) og 7.0 mdr (KIT exon 11 mutation), HR: 0.59, p=0.011).	genotyper i fase II studiet af Reichardt P et al.
Tan S et al. (94)	2018	Systematisk review	1a	Formål: Undersøge om forskellige GIST-genotyper kan bruges til at stratificere patientrespons på sunitinib		7 studier inkluderende patienter med imatinib resistent GIST i behandling med sunitinib (n=531)	*KIT* exon 9 muteret GIST havde en højere CBR sammenlignet med *KIT* exon 11 muteret GIST (OR=2.68, p<0.001). *KIT* og *PDGFRA* wildtype GIST havde en højere CBR end *PDGFRA* muteret GIST (OR=3.75, p=0.022).	
Xie F et al. (93)	2019	Systematisk review	1a	Formål: Sammenligne effekt af sunitinib efter imatinib resistens indenfor forskellige *KIT* mutationer.		5 studier (3 stk retrospektive studier og 2 stk kohortestudier) inkluderende patienter med imatinib resistens(n=474)	*KIT* exon 9 mutateret GIST havde en højere CBR (OR=2.61), p=0.006) og længere PFS (HR=0.51, p=0.0001) sammenlignet med *KIT* exon 11. Ingen signifikant forskel i OS.	
Regorafenib								
George S et al. (62)	2012	Fase II, single arm	2b	Regorafenib 160 mg dgl (4 ugers cykler med 3 ugers behandling og en uges pause)		Imatinib og sunitinib resistent eller intolerant avanceret GIST (n=34)	Median PFS: 10 mdr. CBR ved 16 ugers behandling: 79%	
Ben-Ami E et al. (108)	2016	Fase II, single arm	2b	Regorafenib 160 mg dgl (4 ugers cykler med 3 ugers behandling og en uges pause)		Imatinib og sunitinib resistent eller intolerant avanceret GIST (n=34)	Median PFS: 13.2 mdr CBR: 76%. Median OS: 25 mdr. Median PFS ved forskellige genotyper: 13.4 mdr (*KIT* exon 11), 1.6 mdr (*KIT* og *PDGFRA* wildtype uden *SDH*-mangel), og 10 mdr (*KIT* og *PDGFRA* wildtype med *SDH*-mangel)	Long term follow-up på studiet med George S et al.

Demetri GD et al. (45)	2013	Fase III, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret	1b	Regorafenib 160 mg dgl (4 ugers cykler med 3 ugers behandling og en uges pause) Randomiseret 2:1	Placebo (4 ugers cykler med 3 ugers behandling og en uges pause)	Metastatisk og/eller ikke-operabel GIST med progression på min. imatinib og sunitinib (199)	Median PFS: 4.8 mdr (regorafenib) og 0.9 mdr (placebo), HR: 0.27, p<0.0001. Ingen signifikant forskel i OS mellem armene (obs. cross over). DCR ved 12 uger: 52.6% (regorafenib) og 9.1% (placebo).	GRID trial Cross over fra placebo til regorafenib ved progression.
Son MK et al. (63)	2017	Fase III, single arm	2b	Regorafenib 160 mg dgl (4 ugers cykler med 3 ugers behandling og en uges pause)		Imatinib og sunitinib resistent eller intolerant avanceret GIST (n=57)	Median PFS: 4.5 mdr. Median OS: 12.9 mdr.	
Ripretinib								
Blay JY et al. (46)	2020	Fase III, randomiseret, dobbeltblindet	1b	Ripretinib 150 mg dgl + BSC i 28-dages cykler Randomiseret 2:1	Placebo + BSC i 28-dages cykler	Avanceret GIST med resistens eller intolerance overfor imatinib, sunitinib og regorafenib (n=129)	Median PFS: 6.3 mdr (ripretinib) vs 1.0 mdr (placebo), HR: 0.15, p<0.0001. Median OS: 15.1 mdr (ripretinib) vs 6.6 mdr (placebo), HR 0.36. Estimeret OS ved 12 mdr: 65.4% (ripretinib) vs 25.9% (placebo). ORR: 9%	INVICTUS
Schöffski P et al. (122)	2022	Fase III, randomiseret, dobbeltblindet	1b	Ripretinib 150 mg dgl + BSC i 28-dages cykler Randomiseret 2:1	Placebo + BSC i 28-dages cykler	Avanceret GIST med resistens eller intolerance overfor imatinib, sunitinib, og regorafenib (n=129)	Patienter i ripretinib behandling bibeholdt QoL (EORTC QLQ-C30 og EQ-5D-5 L PRO) fra baseline til dag 1 i cyklus 2, mens QoL faldt for placebogruppen (p<0.01).	Baseret på INVICTUS studiet
Bauer S et al. (47)	2022	Fase III, randomiseret, open label	1b	Ripretinib 150 mg dgl (kontinuerligt) Randomiseret 1:1	Sunitinib 50 mg dgl (6 ugers cykler med 4 ugers behandling og 2 ugers pause)	Avanceret GIST resistent eller intolerant overfor imatinib (n=453)	Median PFS: 8.0 mdr (ripretinib) og 8.3 mdr (sunitinib), p=0.72. Patienter i behandling med ripretinib havde færre grad 3/4 AEs (41.3% vs 65.6%, p=0.0001).	INTRIGUE. Cross-over var ikke tilladt.
Li J et al. (64)	2022	Fase II, single arm	2b	Ripretinib 150 mg dgl (kontinuerligt)		Avanceret GIST med progression på min.	Median PFS: 7.2 mdr. ORR: 18.4%.	

						imatinib, sunitinib og én anden TKI (n=39)	15.4% af patienterne fik en grad 3/4 AE.	
Avapritinib								
Heinrich MC et al. (39)	2020	Fase I, single arm	2b	Sikkerhed af avapritinib i 30-600 mg dgl dosering og respons evaluering ved MTD 400 mg dgl.		Ikke-operabel GIST 1) med progression på min. imatinib + en mere TKI (non-*PDGFRA* D842V mutation). 2) med *PDGFRA* D842V mutation uafhængig af tidligere behandling 3) behandlet udelukkende med imatinib (non-*PDGFRA* D842V mutation) (n=56 *PDGFRA* exon 18 D842V muteret)	*PDGFRA* exon 18 D842V muteret: ORR: 86%	NAVIGATOR studiet.
Jones RL et al. (26)	2020	Fase I, single arm	2b	Sikkerhed af avapritinib i 30-600 mg dgl dosering og respons evaluering ved MTD 400 mg dgl.		Lang tids follow-up på NAVIGATOR studiets 56 patienter med *PDGFRA* exon 18 D842V mutation.	*PDGFRA* exon 18 D842V muteret GIST: Median follow-up på 27.5 mdr. ORR: 91% CBR: 98% Median PFS: 34.0 mdr.	Long term follow-up på patienter med *PDGFRA* exon 18 D842V mutation.
Kang YK et al. (48)	2021	Fase III, randomiseret, open label	1b	Avapritinib 300 mg dgl (4 uger kontinuerligt) Randomiseret 1:1	Regorafenib 160 mg dgl (4 ugers cykler med 3 ugers behandling og en uges pause)	Ikke-operabel eller metastatisk GIST behandlet med imatinib og 1-2 andre TKIer (n=476) Patienter med en *KIT* og *PDGFRA* wildtype GIST blev ekskluderet.	Median PFS: 4.2 mdr (avapritinib) og 5.6 mdr (regorafenib), p=0.055. DCR: 41.7% (avapritinib) og 46.2% (regorafenib). ORR: 17.1% (avapritinib) og 7.2% (regorafenib). Andelen af behandlingsrelaterede grad ≥ 3 AEs var omtrent de samme for de to behandlinger (55.2% og 57.7%).	VOYAGER studie.

Li J et al. (65)	2023	Fase I/II studie, single arm	2b	Fase 2: 300 mg avapritinib dgl		Ikke-operabel eller metastatisk GIST med enten progression på imatinib og en anden TKI eller med en *PDGFRA* exon 18 D842V mutation (n=59)	ORR: 75% (patienter med *PDGFRA* exon 18 D842V mutation) og 22% (min. 4. linje behandling) CBR: 86% (patienter med *PDGFRA* exon 18 D842V mutation) og 57% (min. 4. linje behandling) Median PFS: 5.6 mdr (min. 4. linje behandling). Median PFS ikke nået for patienter med en *PDGFRA* exon 18 D842V mutation.	
Ikke godkendte behandlingsalternativer								
Nilotinib								
Sawaki A et al. (66)	2011	Fase II, single arm, open label	2b	Nilotinib 400 mg x 2 dgl		Imatinib og sunitinib resistent eller intolerant metastatisk eller ikke-operabel GIST (n=35)	DCR i min 24 uger: 29%. Median PFS: 3.7 mdr. Median OS: 10.2 mdr. ORR: 3%.	
Reichardt P et al. (49)	2012	Fase III, randomiseret, open label	1b	Nilotinib 400 mg x 2 dgl Randomiseret 2:1	BSC (BSC uden TKI, BSC + imatinib eller BSC + sunitinib).	Imatinib og sunitinib resistent eller intolerant avanceret GIST (n=248)	Median PFS: 3.6 mdr (nilotinib) og 3.7 mdr (BSC), (p=0.56). DCR: 52.7% (nilotinib) og 44.6% (BSC), p=0.28. Median OS: 11.0 mdr (nilotinib) og 9.2 mdr (BSC), p=0.29.	
Blay JY et al. (50)	2015	Fase III, randomiseret, open label	1b	Nilotinib 400 mg x 2 dgl Randomiseret 1:1	Imatinib 400 mg dgl	Tidligere ubehandlet metastatisk og/eller ikke-operabel GIST (n=647)	Median PFS: 29.7 mdr (imatinib) og 25.9 mdr (nilotinib). 2-års PFS: 59.2% (imatinib) og 51.6% (nilotinib), HR:1.5. 2-års OS: 90.0% (imatinib) og 81.8% (nilotinib), HR: 1.8.	ENESTg1 Studiet lukkede før tid pga superior resultater i imatinib-arm.

Montemurro M et al. (89)	2009	Retrospektivt studie	2b			Retrospektiv opgørelse af nilotinib til pt med GIST med intolerance eller resistance overfor imatinib og sunitinib (n=52)	Median PFS: 2.8 mdr Median OS: 7.8 mdr	
Sorafenib								
Kindler HL et al. (67)	2011	Fase II, single arm	2b	Sorafenib 400 mg x 2 dgl		GIST med progression på imatinib og sunitinib (n=38)	DCR: 68%. Median PFS: 5.2 mdr Median OS: 11.6 mdr. Ofte behov for dosisreduktion	
Park SH et al. (68)	2012	Fase II, single arm	2b	Sorafenib 400 mg x 2 dgl		Målbar metastatisk GIST med resistence eller intolerance overfor imatinib og sunitinib (n=31)	DCR ved uge 24: 36%. Median PFS: 4.9 mdr Median OS: 9.7 mdr	
Montemurro M et al. (90)	2013	Retrospektivt studie	2b			Retrospektiv opgørelse af Sorafenib 400 mg x 2 dgl hos patienter med GIST som er intolerante eller resistente overfor min. imatinib og sunitinib (n=124)	DCR: 66%. Median PFS: 6.4 mdr. Median OS: 13.5 mdr. Moderat tolerabelt. Dosisreduktion i 1/3 af patienter.	
Pazopanib								
Mir O et al. (51)	2016	Fase II, randomiseret, open label	1b	Pazopanib 800 mg dgl + BSC Randomiseret 1:1	BSC	Imatinib og sunitinib resistent eller intolerant avanceret GIST (n=81)	Median PFS: 3.4 mdr (pazopanib) og 2.3 mdr (BSC), (p=0.03). Median OS: 17.8 mdr (pazopanib) og 12.9 mdr (BSC)	PAZOGIST Cross over ved progression på BSC alene.
Eriksson M et al. (69)	2021	Fase II, single arm	2b	Pazopanib 800 mg dgl		Lokalavanceret eller metastatisk GIST med progression på imatinib og sunitinib (n=72)	DCR ved 12 uger: 44% Median PFS: 4.9 mdr	

Imatinib + everolimus								
Schöffski P et al. (70)	2010	Fase I/II studie, single arm	2b	Fase 1: Imatinib 600/800 mg dgl + everolimus (2.5/5.0 mg dgl eller 20 mg ugentligt). Fase 2: imatinib 600 mg dgl + everolimus 2.5 mg dgl		Imatinib resistent avanceret GIST (n=75 i fase 2) Opdelt i Strata 1: progression på imatinib alene. Strata 2. progression på imatinib og sunitinib/andre TKI'er	Median PFS: 1.9 mdr (strata 1) og 3.5 mdr (strata 2) Median OS: 14.9 mdr (strata 1) og 10.7 mdr (strata 2)	
Cabozantinib								
Schöffski P et al. (71)	2020	Fase II, single arm	2b	Cabozantinib 60 mg dgl		Metastatisk GIST resistent overfor imatinib og sunitinib (n=50)	PFS rate ved 12 uger: 60% ORR: 14% Median PFS: 5.5 mdr Median OS: 18.2 mdr	
Ponatinib								
George S et al. (72)	2022	Fase II, single arm	2b	Ponatinib 45 mg dgl		Metastatisk og/eller ikke-operabel GIST med progression på tidligere TKIer (n=45)	Median PFS: 4.0 mdr (*KIT* exon 11 muteret) og 2.0 mdr (ikke *KIT* exon 11 muteret) Median OS: 14.7 mdr (*KIT* exon 11 muteret) og 14.7 mdr (non- *KIT* exon 11 muteret) CBR ved 16 uger: 36% (*KIT* exon 11 muteret) og 20% (non-*KIT* exon 11 muteret)	
Reintroduktion af imatinib								
Kang YK et al. (52)	2013	Fase III, randomiseret, dobbeltblindet	1b-	Imatinib 400 mg dgl + BSC Randomiseret 1:1	Placebo + BSC	Metastatisk og/eller ikke-operabel GIST med først effekt af imatinib og derefter progression på min. imatinib og sunitinib (n=81)	Median PFS: 1.8 mdr (imatinib) og 0.9 mdr (placebo), (p=0.005) Estimeret median OS: 8.2 mdr (imatinib) og 7.5 mdr (placebo), p=0.92	RIGHT studiet Evidensgrad er nedgraderet pga effekten på median PFS er minimal.

Kim H-D et al. (53)	2023	Fase II, randomiseret	1b	Intermitterende behandling med imatinib (int) 400 mg (1 uges behandling og 1 uges pause) Randomiseret 1:1	Kontinuerlig behandling med imatinib (cont) 400 mg dgl uden pauser.	Metastatisk eller ikke-operabel GIST med først effekt af imatinib og derefter progression på min. imatinib og sunitinib (n=50)	DCR ved 12 uger: 34.8 % (cont) og 43.5% (int). Median PFS: 1.7 mdr (cont) og 1.6 mdr (int) Frekvensen af bivirkninger var lidt lavere i den intermitterende gruppe. Eksempelvis var frekvensen af diarré i den kontinuerlige gruppe 20.8% og i den intermitterende gruppe 3.8%.	
Imatinib + binimetinib								
Chi P et al. (85)	2022	Fase II, single arm	2b	Imatinib 400 mg x 1 dgl + binimetinib 30 mg x 2 dgl		Behandlings naive patienter med avanceret GIST (n=42)	Median PFS: 29.9 mdr ORR: 69% CBR: 83.3% Median OS: ikke nået Øget toxicitet sammenlignet med imatinib alene med mere udslæt og perifere ødemer.	
Pimitespib								
Kurakowa Y et al. (55)	2022	Fase III, randomiseret, dobbeltblindet, placebo kontrolleret	1b	Pimitespib 160 mg dgl i 5 dage efterfulgt af 2 dages pause i 21-dages cykler. Randomiseret 2:1	Placebo i 5 dage efterfulgt af 2 dages pause i 21-dages cykler.	Avanceret GIST resistent eller intolerant overfor imatinib, sunitinib og regorafenib (n=86)	Median PFS: 2.8 mdr (pimitespib) og 1.4 mdr (placebo), HR:0.51, p=0.006. Cross-over justeret OS forbedret for pimitespib sammenlignet med placebo (HR: 0.42, p=0.007).	CHAPTER-GIST-301
Dasatinib								
Trent JC et al. (73)	2016	Fase II, single arm	2b	Dasatinib 70 mg X 2 dgl		Avanceret GIST, resistent overfor imatinib og sunitinib (n=50)	Median PFS: 2 mdr Median OS: 19 mdr Median PFS for *KIT* og *PDGFRA* wildtype GIST: 8.4 mdr.	Studie nåede ikke 6 mdr PFS-rate på 30%.
Montemurro M et al. (74)	2018	Fase II, single arm	2b	Dasatinib 70 mg x 2 dgl.		Tidligere ubehandlede patienter med	Median PFS: 13.6 mdr. Median OS: ikke nået.	Studiet afsluttedes pga langsom inklusion.

						avanceret GIST (n=42)	FDG-PET/CT RR ved 4 uger: 74%.	
Scheutze SM et al. (75)	2018	Fase II, single arm	2b	Dasatinib 70 mg x 2 dgl.		Målbar ikke-operabel recidiverende eller metastatisk GIST tidligere behandlet med imatinib. Tidligere behandling med sunitinib og regorafenib var ikke et krav, men var tilladt (n=50)	Median PFS: 2.9 mdr Median OS: 19.0 mdr Median PFS ved forskellige genotyper: 2.7 mdr (*KIT* exon 11 mutation), 22 mdr (*PDGFRA* exon 18), 1.8 mdr (*KIT* & *PDGFRA* wildtype) En association mellem GIST med *SDH*-mangel og forlænget PFS blev påvist (HR: 0.18, p=0.02).	
Zhou Y et al. (76)	2020	Fase II, single arm	2b	Dasatinib 70 mg x 2 dgl		Metastatisk GIST med progression på imatinib og sunitinib (n=58)	Median PFS: 3.1 mdr Median OS: 14 mdr Median PFS for patienter med *KIT* og *PDGFRA* wildtype GIST: 5.0 mdr.	
Masitinib								
Le Cesne A et al. (77)	2010	Fase II, single arm	2b	Masitinib 7.5 mg/kg/dag.		Avanceret GIST, imatinib naive (n=30)	ORR: 20% Estimeret median PFS: 41.3 mdr 2 års OS: 89.9%	Resultater at sammenligne med imatinib.
Adenis A et al. (54)	2014	Fase II, randomiseret, open label	1b- (pga. sparsomt patientgrundlag)	Masitinib (12 mg/kg/dag) Randomiseret 1:1	Sunitinib (50 mg/dag, 4 ugers behandling og 2 ugers pause osv).	Ikke-operabel, avanceret GIST med imatinib resistent (n=44)	Median PFS: 3.7 mdr (masitinib) og 1.9 mdr (sunitinib), HR: 1.1, p=0.83. Median OS: 29.8 mdr (masitinib) og 17.4 mdr (sunitinib), HR: 0.4, p=0.033	
Motesanib								
Sawaki A et al. (78)	2010	Fase II, single arm	2b	Motesanib 125 mg dgl		Avanceret GIST med progression på imatinib 400 mg dgl (n=35)	Median PFS: 3.7 mdr. ORR: 2.9%	

Benjamin RS et al. (79)	2011	Fase II, single arm	2b	Motesanib 125 mg dgl		Avanceret GIST med resistens eller intolerance overfor imatinib efter min. 8 uger på 600 mg (n=102)	Median PFS: 3.7 mdr Median OS: 14.7 mdr ORR: 3%	Moderat aktivitet
Vatalanib								
Joensuu H et al. (80)	2011	Fase II, single arm	2b	Vatalanib 1250 mg dgl		Metastatisk GIST med progression på imatinib (n=45). 19 af disse patienter havde også progredieret på sunitinib	DCR: 40.0%. Median TTP: 5.8 mdr (tidligere behandlet med imatinib alene) og 3.2 mdr (tidligere behandlet med imatinib og suntinib)	
Dovitinib								
Kang YK et al. (81)	2013	Fase II, singlearm	2b	Dovitinib 500 mg x 1 dgl (5 dages behandling og 2 dages pause hver 28. dag)		Metastatisk eller ikke-operabel GIST med resistens eller intolerance på min. imatinib og sunitinib (n=30)	DCR ved uge 24: 13%. Median PFS: 3.6 mdr Median OS: 9.7 mdr.	Moderat anti-tumor aktivitet.
Joensuu H et al. (82)	2017	Fase II, singlearm	2b	Dovitinib 500 mg dgl (5 dages behandling og 2 dages pause hver 28 dag)		1) Ikke-operabel eller metastatisk GIST med intolerance eller resistence overfor imatinib. 2) Recidiv under adjuverende behandling efter resektion af lokaliseret GIST 3) Recidiv indenfor 3 mdr efter ophørt adjuverende behandling efter resektion af lokal GIST(n=39)	DCR ved 12 uger: 52.6%. ORR: 2.6% (uge 12) og 5.3% (slutning af studiet). Median PFS: 4.6 mdr.	DOVIGIST
Olaratumab								
Wagner AJ et al. (83)	2017	Fase II, singlearm, open label	2b	Olaratumab 20 mg/kg i.v. hver 14. dag		Metastatisk eller ikke-operabel GIST med progression eller	12 ugers CBR: 50% (kohorte 1) og 14.3% (kohorte 2).	Olaratumab havde effekt på PFS i *PDGFRA* muteret

						intolerance overfor min. imatinib og sunitinib (n=30). Kohorte 1: *PDGFRA* muteret GIST. Kohorte 2: non-*PDGFRA* mutateret GIST	Median PFS: 7.4 mdr (kohorte 1) og 1.4 mdr (kohorte 2). Median OS: not reached (kohorte 1) og 5.5 mdr (kohorte 2).	GIST sammenlignet med historiske data.
TAS-116								
Doi T et al. (84)	2019	Fase II, single arm	2b	TAS-116 160 mg dgl i 5 dage efterfulgt af 2 dages pause		Imatinib, sunitinib og regorafenib resistent avanceret GIST (n=41)	Median PFS: 4.4 mdr Median OS: 11.5 mdr ORR: 0% DCR: 85%	
Nivolumab og nivolumab + ipilimumab								
Singh AS et al. (56)	2022	Fase II, randomiseret, open label	1b	Nivolumab 240 mg hver 2. uge Randomiseret 1:1	Nivolumab 240 mg hver 2. uge + Ipilimumab 1 mg/kg hver 6. uge	Avanceret/ metastatisk GIST, med progression/ intolerance overfor imatinib (n=36)	Median PFS: 2.7 mdr (nivolumab) og 1.9 mdr (nivolumab + ipilimumab)	Primært endepunkt med en ORR >15% opnåedes ikke
Andre relevante studier								
Boikos SA et al. (30)	2016	Retrospektivt studie	2b			Retrospektiv opgørelse af patienter med *KIT* og *PDGFRA* wildtype GIST (n=95 hvoraf 84 patienters GIST havde *SDH*-mangel)	ORR hos patienter med med GIST med SDH-mangel i behandling med imatinib: 2.0% (1 af 49 patienter) ORR hos patienter med GIST med SDH-mangel i behandling med sunitinib: 18.4% (7 af 38 patienter)	

Objective response rate (ORR), Overall survival (OS), Response rate (RR), Progression-free survival (PFS), Complete remission (CR), Partial remission (PR), Stable disease (SD), Progressive disease (PD), Time to progression (TTP), Clinical benefit rate (CBR), Disease control rate (DCR), Best supportive care (BSC), the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30), the EuroQoL 5-Dimension 5-Level (EQ-5D-5 L PRO), Quality of life (QoL), Adverse event (AE), Platelet-derived growth factor receptor A (*PDGFRA*), Receptor tyrosine kinase KIT (*KIT*), Wildtype (WT)

Bilag 6 - Risikostratificering

NIH consensus criteria (14)

TABLE 2. Proposed Approach for Defining Risk of Aggressive Behavior in GISTs

	Size*	Mitotic Count†
Very low risk	<2 cm	<5/50 HPF
Low risk	2–5 cm	<5/50 HPF
Intermediate risk	<5 cm	6–10/50 HPF
	5–10 cm	<5/50 HPF
High risk	>5 cm	>5/50 HPF
	>10 cm	Any mitotic rate
	Any size	>10/50 HPF

Abbreviation: HPF, high-power field.

*Size represents the single largest dimension. Admittedly this may vary somewhat between prefixation and postfixation and between observers. There is a general but poorly defined sense that perhaps the size threshold for aggressive behavior should be 1 to 2 cm less in the small bowel than elsewhere.

†Ideally, mitotic count should be standardized according to surface area examined (based on size of high-power fields), but there are no agreed-on definitions in this regard. Despite inevitable subjectivity in recognition of mitoses and variability in the area of high power fields, such mitotic counts still prove useful.

Modified NIH consensus criteria (15)

Table 4 Proposed modification of consensus classification for selecting patients with GIST for adjuvant therapy

Risk category	Tumor size (cm)	Mitotic index (per 50 HPFs)	Primary tumor site
Very low risk	<2.0	≤5	Any
Low risk	2.1-5.0	≤5	Any
Intermediate risk	2.1-5.0	>5	Gastric
	<5.0	6-10	Any
	5.1-10.0	≤5	Gastric
High risk	Any	Any	Tumor rupture
	>10 cm	Any	Any
	Any	>10	Any
	>5.0	>5	Any
	2.1-5.0	>5	Nongastric
	5.1-10.0	≤5	Nongastric

Armed Forces Institute of Pathology criteria af Miettinen og Lasota (8)

Table 1 Rates of metastases or tumor related death in GISTs of stomach and small intestine by tumors grouped by mitotic rate and tumor size*

	Tumor parameters		% of patients with progressive disease during long-term follow up and characterization of risk for metastasis			
Group	Size	Mitotic rate	Gastric GISTs	Jejunal and ileal GISTs	Duodenal GISTs	Rectal GISTs
1	≤2 cm	≤5 per 50 HPFs	0 none	0 none	0 none	0 none
2	>2 ≤ 5 cm	≤5 per 50 HPFs	1.9 very low	4.3 low	8.3 low	8.5% low
3a	>5 ≤ 10 cm	≤5 per 50 HPFs	3.6 low	24 moderate		
3b	>10 cm	≤5 per 50 HPFs	12 moderate	52 high	34 high‡	57† high‡
4	≤2 cm	>5 per 50 HPFs	0†	50†	§	54 high
5	>2 ≤ 5 cm	>5 per 50 HPFs	16 moderate	73 high	50 high	52 high
6a	>5 ≤ 10 cm	>5 per 50 HPFs	55 high	85 high		
6b	>10 cm	>5 per 50 HPFs	86 high	90 high	86 high‡	71 high‡

*Based on previously published long-term follow-up studies on 1055 gastric, 629 small intestinal, 144 duodenal, and 111 rectal GISTs.[12,15,18,30]
†Denotes tumor categories with very small numbers of cases.
‡Groups 3a and 3b or 6a and 6b are combined in duodenal and rectal GISTs because of small number of cases.
§No tumors of such category were included in the study. Note that small intestinal and other intestinal GISTs show a markedly worse prognosis in many mitosis and size categories than gastric GISTs.

WHO Classification af Tumours, 5th Edition, Volume 1
GIST (11)

Table 12.01 Relationship of mitotic rate and tumour size to prognosis of gastrointestinal stromal tumour (GIST), based on United States Armed Forces Institute of Pathology (AFIP) data from large long-term follow-up studies

Category	Mitotic rate (mitoses/5 mm²)	Tumour size (cm)	% of progressive disease[a]	
			Stomach	Small bowel[b]
1	≤ 5	≤ 2	0	0
2		> 2 to ≤ 5	1.9	4.3
3a		> 5 to ≤ 10	3.6	24
3b		> 10	12	52
4	> 5	≤ 2	0	50
5		> 2 to ≤ 5	16	73
6a		> 5 to ≤ 10	55	85
6b		> 10	86	90

[a]Defined as metastasis or death due to disease. [b]Prognostic assessment of GISTs of all non-gastric sites can follow the criteria for small bowel GISTs.
Data are based on reference {2146}.

8. Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet i et samarbejde mellem Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG.dk) og Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP). Indsatsen med retningslinjer er forstærket i forbindelse med Kræftplan IV og har til formål at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet i Danmark. Det faglige indhold er udformet og godkendt af den for sygdommen relevante DMCG. Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet har foretaget en administrativ godkendelse af indholdet. Yderligere information om kliniske retningslinjer på kræftområdet kan findes på: www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer

Retningslinjen er målrettet klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen og indeholder systematisk udarbejdede udsagn, der kan bruges som beslutningsstøtte af fagpersoner og patienter, når de skal træffe beslutning om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse i specifikke kliniske situationer.

De kliniske retningslinjer på kræftområdet har karakter af faglig rådgivning. Retningslinjerne er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation.

Retningslinjen indeholder, ud over de centrale anbefalinger (kapitel 1 – quick guide), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3), referencer (kapitel 4) og anvendte metoder (kapitel 5).
Anbefalinger mærket A baserer sig på stærkeste evidens og anbefalinger mærket D baserer sig på svageste evidens. Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations", findes her:

Generelle oplysninger om bl.a. patientpopulationen (kapitel 2) og retningslinjens tilblivelse (kapitel 5) er også beskrevet i retningslinjen. Se indholdsfortegnelsen for sidehenvisning til de ønskede kapitler.

Retningslinjeskabelonen er udarbejdet på baggrund af internationale kvalitetskrav til udvikling af kliniske retningslinjer som beskrevet af både AGREE II, GRADE og RIGHT.

For information om Sundhedsstyrelsens kræftpakker – beskrivelse af hele standardpatientforløbet med angivelse af krav til tidspunkter og indhold – se for det relevante sygdomsområde: https://www.sst.dk/

Denne retningslinje er udarbejdet med økonomisk støtte fra Sundhedsstyrelsen (Kræftplan IV) og RKKP.