

Svensk Förening för Patologi – Svensk Förening för Cytologi			
Dokumentnamn: Gastrointestinal patologi - GIST			Dok. nr: GI10
Framtagen av: Ola Nilsson GI KVA	Utgåva: 2:2	Fastställt: 2020-06-03	Sida: 1(5)

Gastrointestinala stromatumörer (GIST)

Inledning

Gastrointestinal stromatumör (GIST) är den vanligaste typen av mesenkymal tumör i magtarmkanalen med en incidens på 10 per miljon invånare och år. Tumören är frekventast i magsäck (54%) följt av tunntarm (30%), rektum (5%) och esophagus (1%). Extraintestinal GIST kan förekomma i oment, mesenterium och retroperitoneum. GIST uppträder vanligtvis som sporadisk tumör, men familjära former svarar för 5-10% och har beskrivits i samband med Carney Triad, Carney Stratakis syndrom och NF1. En speciell form av GIST ses hos unga kvinnor (SDH-komplex brist). GIST uppvisar som regel "Cajal-cells differentiering", dvs starkt uttryck av KIT (CD117). Flertalet GIST (80%) har "gain-of-function" mutationer i KIT genen medan ett litet antal tumörer (5-8%) har "gain-of-function" mutationer i PDGFRA genen. Övriga tumörer kan ha mutation i BRAF eller i någon av succinatdehydrogenas (SDH) komplexets komponenter. GIST kan uppvisa ett högst varierande kliniskt förlopp, från små benigna tumörer som botas med kirurgi, till stora och spridda tumörer med kort patientöverlevnad. Behandling med tyrosinkinashämmare (imatinib, sunitinib) som kan blockerar den muterade KIT respektive PDGFRA receptorn har väsentligen förlängt överlevnaden hos patienter med spridd sjukdom. En del tumörer visar primär resistens mot tyrosinkinashämmare medan andra tumörer utvecklar sekundär resistens. Resistens mot tyrosinkinashämmare är starkt beroende av typen av mutation i KIT respektive PDGFRA, varför molekylärpatologisk undersökning (mutationsanalys) blivit en viktig del i den prediktiva diagnostiken.

I. Anvisningar för provtagarens hantering av provet

Biopsier fixeras i 10% neutral buffrad formalin (4% formaldehyd). Formalinfixerat material lämpar sig väl för molekylärpatologisk diagnostik. GIST är som regel belägna i muscularis propria/submucosa varför tångbiopsier ofta ger dåligt utbyte. Nålbopsier tagna med endoskopiskt ultraljud kan då vara att föredra.

Operationspreparat (resektat) uppklippes, monteras på korkskiva och fixeras i 10% neutral buffrad formalin (4% formaldehyd). Preparatets orientering anges genom markering på korkskivan alternativt genom sutur- eller tuschmarkering av preparatet.

II: Anamnestisk remissinformation

Inremitterande anger indikation för provtagningen (sjukhistoria, frågeställning), relevanta radiologiska undersökningar och eventuella tidigare cytologiska/histologiska undersökningar. Typ av ingrepp (endoskopi, operation), liksom lokalisering, utseende och storlek på tumör anges. Eventuell neoadjuvant behandling med tyrosinkinashämmare (imatinib, sunitinib) anges.

III. Utskärningsanvisningar

Biopsier mäts och bäddas i sin helhet. Operationspreparat skärs enligt KVASt dokument för malign tumör på samma lokal: resektatets längd anges, liksom primärtumörens lokalisering, storlek i tre dimensioner (millimeter) och avstånd till närmsta resektionsrand. Tumörens storlek är viktig att notera, liksom eventuell förekomst av tumörruptur, eftersom detta ligger till grund för riskgradering. Skivor tas från proximal och distal resrand, tumör och regionala lymfkörtlar. Minimikrav på antal undersökta lymfkörtlar är ej definierat.

IV. Analyser

Biopsier och utskurna vävnadsblock paraffininbäddas och färgas med HE. Tumörsnitt skall färgas immunhistokemiskt för säkerställande av diagnos. Då flera tumörformer är aktuella i differentialdiagnostiken bör en panel av antikroppar användas. En grundpanel bör inkludera KIT (CD117), DOG1 (ANO1), CD34, glattmuskelaktin, desmin och S100. I svårbedömda fall kan ytterligare markörer bli aktuella.

Molekylärpatologisk analys av KIT och PDGFRA genen är ofta indicerad vid större tumörer ($\geq 2,0$ cm) för säkerställande av diagnos och som underlag för val av adjuvant behandling. Analys av BRAF och SDH komplexet kan bli aktuellt i de fall mutation i KIT eller PDGFRA ej kan påvisas. Vid SDH komplex brist kan man med immunhistokemi påvisa förlust av SDHB inmärkning, oavsett vilken komponent i komplexet som är muterad. Mutationsanalys av KIT och PDGFRA är endast tillgänglig vid ett fåtal av landets laboratorier, varför extern konsultation och analys ofta blir aktuell.

V. Information i remissens svarsdelen

Makrobeskrivningen följer de utskärningsanvisningarna som anges under **III**.

GIST klassificeras enligt WHO 2019 (1). Det innebär typiska ljusmikroskopiska fynd samt positiv immunhistokemisk färgning för KIT och DOG1. Den ljusmikroskopiska bilden karaktäriseras vanligen av ett spolcelligt och/eller epiteloicelligt växtmönster, men tumörerna kan uppvisa ett brett morfologiskt spektrum. Differentialdiagnostiken vid GIST inkluderar därför glattmuskeltumörer, perifera nervskidetumörer/melanocytumörer och fibroblastiska tumörer (inflammatorisk fibroid polyp, inflammatorisk myofibroblastisk tumör, desmoid). Höggradig sarkomatös morfologi kan förekomma i dedifferentierade GIST men är mycket ovanligt. Diagnosen GIST bör endast undantagsvis ställas vid negativ färgning för KIT och DOG1. Diagnosen grundas i dessa fall på karaktäristisk morfologi och positiv mutationsanalys. Det är viktigt att beakta att positiv färgning för KIT kan förekomma i en rad andra tumörer än GIST (exempelvis melanom, neuroektodermala tumörer, sarkom). Dessa tumörer saknar som regel mutation i KIT och PDGRA och svarar inte på imatinib.

Prognosbedömning av GIST är vanskelig och man använder ofta riskgradering eller prognosgrupper istället för begreppen benign respektive malign GIST. Flera faktorer påverkar överlevnaden vid GIST, t ex patientens kön, ålder vid diagnos, tumörlokalisering och molekulärgenetiska förändringar. De viktigaste histopatologiska faktorerna som korrelerar till prognos är maximal tumördiameter (mätt i en dimension), mitosindex (per 50 high power fields, HPF) och förekomst av tumörperforation. Dessa faktorer ligger till grund för flertalet allmänt accepterade riskgraderingssystem. En omsorgsfull mätning av maximal tumördiameter (millimeter) och mitosräkning är därför avgörande för prognosbedömning och

för val av adjuvant terapi. I de fall endast biopsimaterial finns tillgängligt är riskbedömning inte möjlig att utföra. Proliferationsmarkören Ki67 kan då vara av värde för att uppskatta tumörens maligna potential. Resektat av GIST skall däremot riskgraderas. Flera system för riskgradering finns tillgängliga, och en modern variant såsom Joensuu 2011 (2) rekommenderas. En standardisering av mitosräkning är viktig för att uppnå säkerhet och samstämmighet i riskgraderingen mellan olika laboratorier. Ett problem är att ett allmänt accepterat mått på storleken av ett high power field (HPF) saknas. I den litteratur som riskgraderingen av GIST grundar sig på är storleken på HPF sällan angiven. Parallellt med att ange antalet mitoser per 50 HPF bör därför även antalet mitoser per 5mm² anges (3). TNM 8:editionen (2017) ger riktlinjer för gradering och stadieindelning av GIST men prognosbedömning enligt Joensuu 2011 är att föredra.

I. Riskgradering av GIST enligt Joensuu 2011 (2)

Riskgrupp	Tumörstorlek (cm)	Mitosindex (per 50HPF)	Primär lokal
Mycket låg risk	≤2.0	≤5	alla
Låg risk	2.1-5.0	≤5	alla
Intermediär risk	≤5.0	6-10	magsäck
	5.1-10.0	≤5	magsäck
Hög risk	alla	alla	tumörruptur
	>10.0	alla	alla
	alla	>10	alla
	>5.0	>5	alla
	≤5.0	>5	ej magsäck
	5.1-10.0	≤5	ej magsäck

VI. Utformning av diagnostext.

Rekommenderade klassifikationssystem

GIST tumörer klassificeras enligt WHO 2019 (1)

GIST tumörer riskgraderas enligt Joensuu 2011(2)

VII. Administrativt

SNOMED-koder

T62000 esophagus

T63000 ventrikel

T64000 duodenum

T65000 tunntarm

T66000 appendix

T67000 colon
T68000 rectum

M89360 gastrointestinal stromal tumör, benign
M89361 gastrointestinal stromal tumör, osäker malignitetspotential
M89363 gastrointestinal stromal tumör, malign

VIII: Övrigt

Referenser

1. *WHO Classification of Tumours. Digestive System Tumours*. 5th ed. 2019
2. Rutkowski, P., et al., *Validation of the Joensuu risk criteria for primary resectable gastrointestinal stromal tumour - the impact of tumour rupture on patient outcomes*. European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology, **37**(10): p. 890-6, 2011
3. Group, E.S.E.S.N.W., *Gastrointestinal stromal tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol, **25 Suppl 3**: p. iii21-6. 2014.