



Medicinsk behandling til patienter med Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST)

Version 1.1

GODKENDT

Faglig godkendelse

8. januar 2020 (DSG)

Administrativ godkendelse

21. December 2020 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION

Planlagt: 8. januar 2023

INDEKSERING

DSG, gastrointestinal stromal tumor, medicinsk behandling

Indholdsfortegnelse

Om denne kliniske retningslinje	2
Nyt siden sidst (ændringslog).....	3
1. Anbefalinger (Quick guide).....	3
Før opstart af onkologisk behandling.....	3
Adjuverende behandling.....	3
Neoadjuverende behandling.....	4
Livslang onkologisk behandling	4
KIT og PDGFR α mutationsstatus betydning for behandlingsstrategi.....	4
2. Introduktion	6
3. Grundlag.....	7
Før opstart af onkologisk behandling.....	7
Adjuverende behandling.....	7
Neoadjuverende behandling.....	10
Livslang onkologisk behandling	11
KIT og PDGFR α mutationsstatus betydning for behandlingsstrategi.....	17
4. Referencer	19
5. Metode.....	26
Litteratursøgning	26
6. Monitoreringsplan.....	27
7. Bilag	28
<i>Flowchart – Guidelines</i>	32
<i>Flowchart – Systematiske oversigtsartikler</i>	33
<i>Flowchart – Primære studier</i>	34

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, udover de centrale anbefalinger (kapitel 1), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3+4). Anbefalinger mærket A er stærkest, Anbefalinger mærket D er svagest. 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: http://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer--skabeloner-og-vejledninger/oxford-levels-of-evidence-2009_dansk.pdf

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

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.

Nyt siden sidst (ændringslog)

Nyt siden version 1.0 (2020)

Retningslinjen er kritisk gennemlæst af arbejdsgruppen og anbefalinger og indhold er vurderet gældende. Der er udelukkende foretaget ændringer af versionsnummer og opdateringsdato.

1. Anbefalinger (Quick guide)

Før opstart af onkologisk behandling

1. **Baseline risikovurdering ifølge Armed Forces Institute of Pathology Criteria (Miettinen) med mitosetal, tumorstørrelse og tumorlokalisering bør foreligge før opstart af onkologisk behandling (A).**
2. **Svar på mutationsanalyse af KIT og PDGFR α bør foreligge ved opstart af onkologisk behandling alternativt bør svaret på mutationsanalysen komme kort tid efter opstart af den onkologiske behandling (B).**

Adjuverende behandling

3. **Adjuverende behandling med imatinib 400 mg dagligt i 3 år skal tilbydes patienter med sensitive typer af GIST (ikke PDGFR α exon 18 D842 muteret) med høj risiko for recidiv iflg. risikostratificering af Miettinen (Armed Forces Institute of Pathology Criteria) (A).**
4. **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).**
5. **Adjuverende behandling kan tilbydes patienter efter resektion forudgået af neoadjuverende behandling såfremt patienten præoperativt var vurderet til at have GIST af høj risiko iflg. risikostratificering af Miettinen (Armed Forces Institute of Pathology Criteria). Endelig beslutning tages i samråd med patienten idet gevinst må opvejes mod bivirkninger til behandlingen (C).**
6. **Adjuverende behandling bør undlades til patienter med PDGFR α exon 18 D842 mutation pga. resistens overfor imatinib (B).**

Neoadjuverende behandling

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

Livslang onkologisk behandling

8. Imatinib 400 mg daglig skal tilbydes som 1. linje behandling ved avanceret GIST (undtaget GIST med mutation sv.t. KIT exon 9 og PDGFR α D842) indtil progression (A).
9. Ved progression på imatinib 400 mg daglig kan dosisøgning til imatinib 400 mg x 2 dagligt forsøges (B).
10. Sunitinib skal tilbydes som 2. linje behandling efter progression og/eller intolerance overfor imatinib (A).
11. Regorafenib skal tilbydes som 3. linje behandling ved progression og/eller intolerance overfor imatinib og sunitinib (A).
12. For patienter med GIST som progredierer under- eller ikke tolererer behandling med de 3 godkendte behandlinger (imatinib, sunitinib og regorafenib) kan følgende behandlinger overvejes: Sorafenib, nilotinib, dasatanib, pazopanib samt everolimus i kombination med imatinib. De foreslåede behandlingsmuligheder er ikke listet i prioriteret rækkefølge (B).
13. For patienter med GIST bør der stræbes efter en kontinuerlig behandling med tyrosin kinase inhibitorer (TKI'er) med færrest og kortest mulige pauser (A).
14. Når behandlingsmuligheder er udtømte, kan re-introduktion af imatinib 400 mg forsøges (A).
15. Livslang onkologisk behandling bør tilbydes patienter med tumorruptur (C).

KIT og PDGFR α mutationsstatus betydning for behandlingsstrategi

16. Imatinib 800 mg bør tilbydes som 1. linje behandling til patienter med KIT exon 9 muteret GIST (A)
17. Imatinib 400 mg bør tilbydes patienter med KIT exon 9 muteret GIST i adjuverende setting (B).

18. **Behandling med de kendte TKI'er (imatinib, sunitinib, regorafenib) til behandling af GIST bør ikke iværksættes for patienter med PDGFR α D842V muteret GIST pga. resistens (B).**

2. Introduktion

Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST) er den hyppigste mesenkymale tumor udgående fra mavetarmkanalen (1). Incidensen er 1-1,5/100.000 indbyggere svarende til ca. 60 nye tilfælde om året i Danmark (2-6). Imatinib, en tyrosin kinase inhibitor, 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 til 57 måneder for patienter med avanceret GIST (7-9).

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 Criteria (Miettinen) med mitosetal, tumorstørrelse og tumorlokalisering bør foreligge før opstart af onkologisk behandling (A).**
2. **Svar på mutationsanalyse af KIT og PDGFR α bør foreligge ved opstart af onkologisk behandling alternativt bør svaret på mutationsanalysen komme kort tid efter opstart af den onkologiske behandling (B).**

Litteratur og evidensgennemgang

Armed Forces Institute of Pathology Criteria af Miettinen et al. fra 2006 er den mest brugte risikovurderingsmodel til GIST (10). Denne model inkluderer tumorstørrelse, mitosetal og tumorlokalisering i risikovurderingen.

Respons på behandling med imatinib afhænger af KIT og PDGFR α mutationsstatus. Derfor er målet at der skal foreligge KIT og PDGFR α 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 indikerer det (se mere under afsnit "KIT og PDGFR α mutationsstatus betydning for behandlingsstrategi").

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.

Adjuverende behandling

3. **Adjuverende behandling med imatinib 400 mg dagligt i 3 år skal tilbydes patienter med sensitive typer af GIST (ikke PDGFR α exon 18 D842 muteret) med høj risiko for recidiv iflg. risikostratificering af Miettinen (Armed Forces Institute of Pathology Criteria) (A).**

4. **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).**
5. **Adjuverende behandling kan tilbydes patienter efter resektion forudgået af neoadjuverende behandling såfremt patienten præoperativt var vurderet til at have GIST af høj risiko iflg. risikostratificering af Miettinen (Armed Forces Institute of Pathology Criteria). Endelig beslutning tages i samråd med patienten idet gevinst må opvejes mod bivirkninger til behandlingen (C).**
6. **Adjuverende behandling bør undlades til patienter med PDGFR α exon 18 D842 mutation pga. resistens overfor imatinib (B).**

Litteratur og evidensgennemgang

Fire RCT studier (11-14), tre kohorte studier (15-17) og to retrospektive studier (18, 19) (se evidensstabel "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 RFS (recurrence free survival) sammenlignet med placebo ved follow up på 74 måneder i et randomiseret fase 3, dobbeltblindet studie (ACOSOG Z9001). Overlevelsen (OS) var ikke signifikant forskellig mellem de to arme (11) [1b].

For patienter med lokaliseret, National Institutes of Health (NIH) Consensus Criteria intermediær til høj risiko GIST (20) efter R0-R1 kirurgi viste et randomiseret intergroup trial (EORTC-62024: NCT00103168) at to års adjuverende behandling med imatinib gav en signifikant bedre recidiv fri overlevelse (RFS) end observation alene (13) [1b]. NIH Consensus Criteria er baseret på mitosetal og tumorstørrelse. En supplerende analyse blev foretaget med modificerede NIH Consensus Criteria (21). Modificerede NIH Consensus Criteria har suppleret risikovurderingen med tumorruptur og tumorlokalisering (ventrikel vs. non-ventrikel GIST). GIST med tumorruptur og lokalisering andre steder end ventriklen vurderes i denne model til høj risiko uanset øvrige tumor forhold. RFS var signifikant forskellig mellem imatinib arm og kontrol arm for høj risiko GIST men ikke intermediær og lav risiko.

Skandinavisk sarkomgruppe undersøgte i et randomiseret studie om tre års adjuverende behandling med imatinib var bedre end et år for patienter med høj risiko GIST ifølge modificerede NIH Consensus Criteria (21). Gruppen med tre års adjuverende behandling havde en bedre RFS og OS (5 års RFS: 71.1% vs. 52.3 %, $p < 0.001$; 5 års OS: 91.9% vs. 85.3 %, $p: 0.036$) (12, 22) [1b].

Der foreligger ikke evidens for adjuverende behandling med imatinib for patienter med Armed Forces Institute of Pathology Criteria intermediær risiko.

Pga. resistens overfor imatinib og andre tyrosin kinase inhibitorer (TKI) bør adjuverende behandling til patienter med PDGFR α exon 18 D842 mutation undlades. En retrospektiv opgørelse over patienter med

PDGFR α exon 18 mutationer beskrev behandlings outcome for denne patientgruppe. Af de 71 inkluderede patienter havde 24 målbar sygdom og var i behandling med imatinib (18) [2b]. 12,5% og 75 % af patienterne med hhv. PDGFR α exon 18 D842 mutation og PDGFR α exon 18 non-D842 mutation i behandling med imatinib havde partiel remission (PR).

I et fase I studie med patienter med avanceret GIST har et fase I studie vist sig at have effekt overfor GIST med PDGFR α exon 18 D842 mutation. Avapritinib er ikke afprøvet i adjuverende øjemed. Aktuelt er der ingen adjuverende behandlingsmuligheder for denne patientgruppe. Læs mere om studiet under livslang onkologisk behandling.

Flere studier udført med formålet at undersøge effekten af neoadjuverende imatinib til patienter med GIST har efter resektion givet to års adjuverende behandling (14, 16, 19). Resultater fra RTOG 0132-studiet (beskrevet nærmere under afsnittet med neoadjuverende behandling) viste at en stor andel af patienterne progredierede efter ophør af to års adjuverende behandling. Progression free survival (PFS) faldt fra 83,9 til 67,4 ved hhv. to og tre år (16, 23) [2b].

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 enten permanent eller i en periode eller overveje behandlingsskift.

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 var lette til moderate, men 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 3 studie af Skandinavisk Sarkom Gruppe hvor patienter med høj risiko GIST randomiseres til tre vs. fem års adjuverende behandling.

Studier nævnt under 'litteratur og evidensgennemgang' har baseret risikovurdering på forskellige modeller som NIH Consensus Criteria og modificerede NIH Consensus Criteria. Risikoniveauerne er ikke nemt sammenlignelige med Armed Forces Institute of Pathology Criteria som er mest brugt i klinikken. For intermediær risiko GIST, er der fortsat ikke overbevisende data om effekten af adjuverende behandling. Foreliggende guidelines er heller ikke entydige over håndtering af patienter med intermediær risiko GIST. NCCN og ESMO guidelines skriver at patienterne bør tilbydes behandling, men at varigheden er ukendt hhv. at det er en fælles beslutning om de skal tilbydes behandling eller ej.

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

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

Litteratur og evidensgennemgang

Et RCT studie (14), to kohorte studier (16, 17), to retrospektive studier (19, 24) og et systematisk review (25) (se eidenstabel "neoadjuverende onkologisk behandling", bilag 4) danner grundlag for følgende anbefalinger.

RTOG 0132 var det første prospektive studie som undersøgte præoperativ imatinib til patienter med GIST. Studiet inkluderede patienter med primær lokaliseret eller potentielt operabel metastatisk/recidiverende GIST. Patienterne modtog 600 mg imatinib dagligt i otte til tolv uger præoperativt og efterfølgende i to år som adjuverende behandling. Andelen af patienter med lokaliseret hhv. metastatisk/recidiverende GIST med PR var 7% hhv. 4,5% og med SD 83% hhv. 91%. To års PFS var 83% og 77% for hhv. patienter med lokaliseret GIST og operabel metastatisk GIST og estimeret OS var 93% og 91% respektive (16) [2b].

Et fase II studie randomiserede patienter med GIST til tre, fem, eller syv dage præoperativ imatinib 600 mg hvorefter alle fik to års postoperativ imatinib. Størstedelen af patienterne responderede (69% på FDG-PET og 71% på dynamisk CT). Median disease free survival (DFS) for patienterne var 46 måneder (14) [2b]. Undersøgelsens kvalitet er nedgraderet til 2b pga. en lille patientpopulation (n=19).

Betydningen af præoperativ imatinib hos patienter med primært ikke-operabel GIST eller GIST operabel igennem et stort kirurgisk indgreb blev undersøgt i et andet fase II studie. Mediantiden for behandling med præoperativ imatinib var ni måneder. Alle patienter modtog to års postoperativ behandling med imatinib. Studiet viste at præoperativ imatinib kan forbedre resektabilitet og reducere den kirurgiske morbiditet, dog med forbehold for en lille patient population (n=45). Estimeret 3 års PFS var 77% og den mediane størrelsesreduktion 34% (17) [2b].

BFR14 studiet er et fase III studie som randomiserede patienter med avanceret GIST til kontinuerlig vs. ophørt imatinib efter et års behandling. En subgruppe analyse af 25 patienter med lokalavanceret GIST behandlet med neoadjuverende imatinib fra dette studie viste at 60% af patienterne havde PR. Efter en median behandlingstid med imatinib på 7,3 måneder blev 36% af patienterne opererede. Tre års-PFS og OS rater var 67% og 89%, respektive. Alle patienter som blev opererede modtog adjuverende imatinib (19) [2b].

Et systematisk review har også undersøgt effekten af præoperativ imatinib på resektabiliteten. Hos patienter med lokal ikke-operabel GIST var R1/R2 resektion mindre hyppig end for patienter med recidiverende/metastatisk GIST (RR: 0,39, p=0,005). Patienter med SD havde en bedre PFS og OS end patienter med PD (25) [1a].

NCCN guidelines anbefaler at præoperativ imatinib reserveres udelukkende til de patienter hvor kirurgisk morbiditet kan reduceres med downstaging præoperativt. Dette skyldes at præoperativ imatinib kan forhindre en korrekt vurdering af risiko for recidiv (26).

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 randomiserede studier omkring neoadjuverende behandling til patienter med GIST. Overlevelsesgevinst på neoadjuverende behandling alene kommer ikke være muligt at vurdere da studier uden adjuverende behandling ikke vil være etisk at gennemføre.

På dette grundlag anbefales neoadjuverende behandling med imatinib til patienter med lokalavanceret, ikke operabel GIST, hvor sandsynlighed for R0-kirurgi ville øges eller hvor kirurgisk morbiditet ville reduceres ved tumorreduktion.

Bemærkninger og overvejelser

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

Livslang onkologisk behandling

8. **Imatinib 400 mg daglig skal tilbydes som 1. linje behandling ved avanceret GIST (undtaget GIST med mutation sv.t. KIT exon 9 og PDGFR α D842) indtil progression (A).**
9. **Ved progression på imatinib 400 mg daglig kan dosisøgning til imatinib 400 mg x 2 dagligt forsøges (B).**
10. **Sunitinib skal tilbydes som 2. linje behandling efter progression og/eller intolerance overfor imatinib (A).**
11. **Regorafenib skal tilbydes som 3. linje behandling ved progression og/eller intolerance overfor imatinib og sunitinib (A).**
12. **For patienter med GIST som progredierer under- eller ikke tolererer behandling med de 3 godkendte behandlinger (imatinib, sunitinib og regorafenib) kan følgende behandlinger overvejes: Sorafenib, nilotinib, dasatanib, pazopanib samt**

everolimus i kombination med imatinib. De foreslåede behandlingsmuligheder er ikke listet i prioriteret rækkefølge (B).

- 13. For patienter med GIST bør der stræbes efter en kontinuerlig behandling med tyrosin kinase inhibitorer (TKI'er) med færrest og kortest mulige pauser (A).**
- 14. Når behandlingsmuligheder er udtømte, kan re-introduktion af imatinib 400 mg forsøges (A).**
- 15. Livslang onkologisk behandling bør tilbydes patienter med tumorruptur (C).**

Litteratur og evidensgennemgang

20 RCT-studier, 37 kohortestudier, 5 retrospektive studier og to systematiske reviews (se evidens tabel "livslang onkologisk behandling", bilag 5) danner grundlag for følgende anbefalinger.

Imatinib

Imatinib blev godkendt af FDA i 2002 til behandling af ikke-operabel og/eller metastatisk GIST.

Fase II og III studier af imatinib viste exceptionelt god PFS og høje responsrater hos patienter med ikke-operabel og/eller metastatisk GIST (9, 27-29). Langtids follow-up resultater fra B2222 studiet (n=147, randomiseret til 400 eller 600 mg imatinib dagligt) viste at imatinib gav varig sygdomskontrol hos patienter med avanceret GIST. Den estimerede ni-års OS var 35% (27, 30) [1b].

To fase III studier (EORTC 62500 og S0033/CALBG 150105) med hhv. 946 og 746 patienter inkluderet har undersøgt 400 mg vs. 800 mg imatinib dagligt (28, 29) (1b). Studierne viste ingen forskel i respons rate (RR) og OS for de to dosisniveauer. 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 (31).

I en meta-analyse med formålet at undersøge effekt og sikkerhed af standard dosis vs. højdosis imatinib hos patienter med avanceret GIST indgik fem studier (n=2008). Høj dosis imatinib tilføjede ingen fordel i OS. Bivirkninger som f.eks. udslæt, blødning og kvalme steg med dosis ($p=0,05$). Denne sammenhæng eksisterede ikke for andre bivirkninger som f.eks. hovedpine, ødem, fatigue og muskelkramper (32) [1a].

Af de 133 patienter der 'crossed over' til 800 mg efter progression på 400 mg i EORTC 62500 studiet, opnåede 29,3% objektiv respons og stabil sygdom i EORTC 62500 studiet. Median PFS efter cross over var 2,76 måneder men 18,1% var stadig i live og progressionsfrie et år efter cross over. Den mediane varighed af stabil sygdom for patienter med SD eller PR var 153 dage (33) [2b].

Et systematisk review har også undersøgt effekt af dosisøgning af imatinib til 800 mg ved progression på 400 mg vs. effekt af sunitinib hos patienter med ikke-operabel eller metastatisk GIST. Fem studier danner grundlag for reviewet som viser at 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 af imatinib til 800 mg (34) [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.

BFR14 studiet randomiserede patienter med avanceret GIST til kontinuerlig behandling med imatinib eller ophørt behandling. Patienter uden progression blev efter et, tre og fem år randomiseret til kontinuerlig eller ophørt behandling. Der var en signifikant større andel af PD når behandling med imatinib blev afsluttet ved alle tre tidspunkter end ved kontinuerlig behandling (35-37) [1b]. Studiet viste også at patienter med hurtig progression ved ophørt behandling med imatinib har en dårligere prognose ved re-introduktion af imatinib og at respons ved re-introduktion ikke når tumor status ved randomisering (38).

Et retrospektivt studie undersøgte outcome for patienter med primær ikke-metastatisk GIST med tumorruptur (spontan, ved abdominalt trauma eller ved resektion) (n=23). Af patienterne som ikke modtog adjuverende behandling fik 93,8% recidiv efter en median tid på 19 måneder (39) [2b]. Den optimale behandlingsvarighed er ikke kendt.

Sunitinib

Et randomiseret, fase III, placebo-kontrolleret studie (n=312) viste at sunitinib (50 mg i fire uger, to ugers pause) havde varig klinisk effekt hos patienter der er resistente eller intolerante overfor imatinib. Median TTP var 27,3 uger for sunitinib-gruppen og 6,4 uger for placebo-gruppen (40). Patienter i placebo-gruppen kunne overgå til sunitinib behandling efter progression hvilket kan påvirke resultaterne. Der var ingen signifikant forskel mellem grupperne mht. overlevelse (41) [1b].

To fase II studier har vist en median PFS og OS på 7,9-8,3 måneder og 16,6-25,0 måneder respektive for patienter med avanceret GIST resistente eller intolerante overfor imatinib (42, 43) [2b].

Et af de ovennævnte fase II studier, inkluderede patienter (n=60) med avanceret GIST efter imatinib resistens eller intolerance for at undersøge sikkerhed og effektivitet af kontinuerlig behandling med sunitinib 37,5 mg. Studiet fandt en CBR på 53%. Bivirkningerne var som ved intermitterende behandling med sunitinib (43) [2b]. De hyppigste bivirkninger var diarré, fatigue og kvalme. Understøttende behandling hjalp på behandlingsrelateret hypertension og hypothyroidisme. Dermed er kontinuerlig dosering af sunitinib et alternativ til intermitterende.

Regorafenib

GRID studiet er et fase III, randomiseret studie, med patienter med metastatisk eller ikke-operabel GIST tidligere behandlet med imatinib og sunitinib randomiseret til regorafenib eller placebo (n=199). Studiet viste signifikant højere disease control rate (DCR, 53% vs. 9%) og median PFS (4.8 mdr vs. 0.9 mdr) for regorafenib-armen (44) [1b]. Der var ingen signifikant forskel i overlevelse mellem grupperne (obs. cross over design).

Et koreansk fase III studie fra 2017 (n=57) har efterfølgende vist en PFS i samme leje som GRID studiet (45) [2b].

Et fase II studie med regorafenib til patienter med metastatisk eller ikke-operabel GIST (n=34) viste også effekt af regorafenib (median PFS: 10 måneder) (46) [2b].

Sorafenib, nilotinib, dasatanib og pazopanib

Sorafenib

To fase II studier har undersøgt effektivitet og tolerabilitet af sorafenib hos patienter med GIST som er resistente eller intolerable overfor imatinib og sunitinib. DCR var fra 36% til 68%, median PFS 4,9 til 5,2 måneder og median OS 9,7 til 11,6 måneder. Der var ofte behov for dosisreduktion pga. toksicitet (47, 48) [2b].

To retrospektive studier viste at sorafenib har effekt som 3. eller 4. linje behandling hos patienter med GIST med en median PFS fra 6,4 til 7,2 måneder og median OS fra 13,5 til 15,2 måneder (49, 50) [2b]. Det ene studie viste at der i 1/3 af tilfældene var behov for dosisreduktion.

Nilotinib

Et retrospektivt studie af behandling med nilotinib som 3. linje behandling af patienter med GIST efter imatinib og sunitinib intolerance eller resistens fandt en median PFS og OS på hhv. 12 og 34 uger (51) [2b].

Et fase II studie med patienter med GIST fra 8 centre i Japan (n=35) med resistens eller intolerance overfor imatinib og sunitinib viste en median PFS og OS på hhv. 16 og 44 uger (52) [2b].

Et randomiseret fase III studie med 248 patienter med intolerance eller resistens overfor imatinib og sunitinib blev randomiserede til nilotinib vs. best supportive care (med eller uden TKI). Studiet viste at nilotinib ikke gav nogen fordel i PFS. I en post hoc subset analyse viste det dog at patienter som var progredieret på imatinib og sunitinib og ikke havde fået en anden TKI havde en forbedret OS på > 4 måneder (53) [1b].

Nilotinib blev undersøgt som 1. linje behandling i et randomiseret fase III studie hvor patienter med metastatisk eller ikke-operabel GIST blev randomiseret til nilotinib eller imatinib. Studiet blev afsluttet før tid pga. bedre resultater i imatinib-armen (54) [1b].

Dasatanib

GIST med PDGFRα D842V mutationer er resistente overfor imatinib. Dasatanib har vist aktivitet mod denne type af GIST (26, 55). Et fase II studie med dasatanib med patienter med avanceret GIST, resistente overfor imatinib og sunitinib (n=50), viste en median PFS og OS på hhv. 2 og 19 måneder. Studiet nåede dog ikke målet med seks måneders PFS rate på 30% (56) [2b].

Et fase II studie undersøgte effekten af behandling med dasatanib i 1. linje til tidligere ubehandlede patienter med avanceret GIST (n=42) viste en median PFS på 13,6 måneder og en FDG-PET/CT-respons rate ved 4 uger på 74% (57) [2b].

Pazopanib

Et fase II studie viste at pazopanib har marginal aktivitet hos patienter med avanceret GIST tidligere behandlet med imatinib og sunitinib med en median PFS og OS på 1,9 og 10,7 måneder, respektive. Pazopanib var rimeligt tolereret (58) [2b].

Et fransk fase II studie undersøgte toksicitet og effektivitet af pazopanib + best supportive care (BSC) eller BSC alene hos patienter med avanceret GIST, resistente overfor imatinib og sunitinib. Resultaterne viste en median PFS på 3,4 måneder for patienter behandlet med pazopanib og 2,3 måneder for BSC ($p=0.03$) (59) [1b].

Everolimus

Everolimus i kombination med TKI'er kan være aktive hos patienter med imatinib resistent GIST (26, 60). Et fase III studie undersøgte everolimus + imatinib hos patienter med avanceret GIST resistente overfor imatinib. Studiet viste at patienter som tidligere var progredieret på imatinib alene havde en median PFS på 1,9 måneder og patienter som var progredieret på imatinib og sunitinib/andre TKI'er havde en median PFS på 3,5 måneder [2b].

NCCN guidelines anbefaler, baseret på begrænset data fra studier som er udført før regorafenib blev indført, at sorafenib, dasatanib, nilotinib, pazopanib og everolimus+ TKI kan bruges for patienter som ikke har effekt på imatinib, sunitinib eller regorafenib (26).

TKI rechallenge (61, 62)

Hos patienter hvor behandlingsmulighederne er udtømte kan re-introduktion af imatinib forsøges. I et randomiseret dobbelt-blindet studie ($n=81$) blev patienter som havde progredieret på minimum imatinib og sunitinib randomiseret til BSC + imatinib eller BSC + placebo. Median PFS var signifikant bedre i imatinib-gruppen end i placebo-gruppen (1,8 vs. 0,9 måneder) (63) [1b]. Effekten må alligevel regnes som tvivlsom da gevinsten i PFS var sparsom.

Nye stoffer

Avapritinib

Til patienter med GIST med PDGFR α D842 mutation er der aktuelt ingen onkologiske behandlingsmuligheder.

Et fase I studie undersøgte sikkerhed af avapritinib 30-600 mg daglig og derefter respons ved MTD (max tolereret dosis) på 400 mg for patienter med ikke-operabel PDGFR α D842 muteret GIST og andre GIST som progredierede på ≥ 1 linje TKI. Af alle inkluderede patienter var 43 PDGFR α D842 muterede.

For ≥ 4 linje behandling viste avapritinib en ORR på 22% mens for patienter med PDGFR α D842 muteret GIST var ORR på 86%. Den største andel af toksicitet var grad 1-2. Kognitiv påvirkning i form af hukommelsessvækkelse var en bivirkning hos 29% af patienterne (64) [2b].

Ansøgning om godkendelse af avapritinib til behandling af ikke-operabel GIST med PDGFR α D842 mutation og som ≥ 4 linje behandling er sendt medio juni 2019 til FDA. Da der på nuværende tidspunkt ikke er nogen behandlingsmuligheder for patienter med PDGFR α D842 muteret GIST, kan avapritinib overvejes anvendt som del af compassionate use programme (CUP).

Ripretinib

Der er ingen godkendt 4. linje behandling til patienter med GIST. INVICTUS studiet er blevet initieret i forsøg på at finde en behandling til denne målgruppe (65). INVICTUS er et dobbel-blindet, placebo-kontrolleret, fase 3 studie med formålet at evaluere effekt og sikkerhed af ripretinib som ≥ 4 . linje behandling til patienter med avanceret GIST. De foreløbige resultater fra 129 patienter blev præsenteret til ESMO-kongres, 2019 i Barcelona. Median PFS var 6 måneder for ripretinib vs. 1 måned for placebo ($p < 0.0001$). Median OS var 15,1 måneder for ripretinib vs. 6,6 måneder for placebo ($p = 0.0004$). Behandling med ripretinib var generelt tolerabel. Dosisreduktion blev set i 8,2% i ripretinib-arm vs. 2,3% i placebo-arm og afbrydelse af behandling i 21,2% i ripretinib-arm og 18,6% i placebo-arm.

De foreløbige resultater viser at ripretinib har god effekt som ≥ 4 linje behandling til patienter med avanceret GIST og kan derfor i udvalgte tilfælde overvejes at undersøge om behandlingen kan bruges som del af compassionate use programme (CUP).

Andre stoffer

Mindre studier og undersøgelser på case niveau har vist nogen effekt af dovitinib (61, 62), BIIB021 (66), masitinib (67, 68), motesanib (69, 70) og vatalanib (71).

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 enten permanent eller i en periode alternativt skifte til en anden behandling.

Rationale

Undersøgelser over om dosisøgning til 800 mg imatinib eller behandlingsskift til sutenet 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.

EORTC 62500 studiet viste at ca. 1/3 af patienterne får objektiv respons eller stabil sygdom ved dosisøgning af imatinib. Den mediane varighed af stabil sygdom var 153 dage. Hvis man vælger at dosisøge til 800 mg imatinib ved progression på 400 mg imatinib og patienten responderer kan det potentielt give en sekventielt forlænget behandlingseffekt ved efterfølgende skift til sunitinib.

Bemærkninger og overvejelser

1-3. linje behandling er godkendt til behandling af GIST. Regorafenib er nyligt blevet godkendt til denne diagnose også i Danmark. De beskrevne behandlinger er veletablerede. Der er således ingen logistiske udfordringer i at efterleve anbefalingerne.

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

KIT og PDGFR α mutationsstatus betydning for behandlingsstrategi

- 16. Imatinib 800 mg bør tilbydes som 1. linje behandling til patienter med KIT exon 9 muteret GIST (A)**
- 17. Imatinib 400 mg bør tilbydes patienter med KIT exon 9 muteret GIST i adjuverende setting (B).**
- 18. Behandling med de kendte TKI'er (imatinib, sunitinib, regorafenib) til behandling af GIST bør ikke iværksættes for patienter med PDGFR α D842V muteret GIST pga. resistens (B).**

Litteratur og evidensgennemgang

To RCT-studier, fire kohortestudier, tre retrospektive studier, en metaanalyse og to systematiske review (se evidenstabel "TKI og mutationsstatus", bilag 6) danner grundlag for anbefalingerne.

Studier har vist at c-KIT og PDGFR α mutationsstatus har betydning for behandlingsrespons på imatinib.

KIT exon 9

I et randomiseret EORTC-studie (62005), fandt man at en KIT exon 9 mutation var den stærkeste dårlige prognostiske faktor for risiko for progression og død (28, 72). I dette studie fandt man en signifikant forbedret PFS for patienter med avanceret, KIT exon 9 muteret GIST behandlet med høj dosis imatinib (800 mg) med en reduktion af den relative risiko med 61% sammenlignet med KIT exon 11 muteret GIST [1b].

Et andet nordamerikansk studie bekræftede at der var forbedret respons rate for patienter med avanceret, KIT exon 9 muteret GIST behandlet med 800 mg sammenlignet med 400 mg. Der var dog ingen forbedring i PFS (73) [1b].

En metaanalyse (n=1640) over to store randomiserede studier med patienter med avanceret GIST viste en fordel i PFS for patienter med KIT exon 9 mutation behandlet med imatinib 800 mg sammenlignet med 400 mg dagligt men ingen forskel i OS (74) [1a].

Et fase III studie hvor tumor respons blev evalueret for patienter med metastatisk, imatinib-resistent/intolerant GIST behandlet med sunitinib viste at clinical benefit af sunitinib var bedst for patienter med KIT exon 9

mutation eller vildtype sammenlignet med KIT exon 11 mutation. PFS og OS var signifikant længere for KIT exon 9 muteret GIST eller vildtype end for KIT exon 11 muteret (75) [2b].

Den øgede effekt af sunitinib for patienter med KIT exon 9 muteret GIST er blevet bekræftet i to systematiske reviews med hhv. 47 og 531 patienter (76, 77) (1a). I begge studier var der en signifikant forbedret CBR sammenlignet med KIT exon 11 muteret GIST. Kun det ene review fandt en signifikant forbedret OS for patienter med exon 9 muteret GIST sammenlignet med KIT exon 11 muteret GIST.

PDGFR α exon 18 D842 mutation

Et studie som undersøgte outcome for patienter med genændringer i PDGFR α viste at ingen af patienterne med PDGFR α D842V mutation havde respons på imatinib. Median PFS var 2,8 måneder for patienter med PDGFR α D842V substitution og 28,5 måneder for andre PDGFR α mutationer (78) [2b].

Der mangler behandlingsmuligheder til denne patientgruppe, men et fase I studie, NAVIGATOR, har vist lovende resultater til patienter med PDGFR α exon 18 D842 mutation. Studiet viser en ORR på 86% hos denne patientpopulation (n=43). De fleste bivirkninger var grad 1-2. Kognitive bivirkninger i form af hukommelsessvækkelse opleves af 29% af patienterne. Ca. 10% af patienterne ophørte behandling pga. bivirkninger (64). Avapritinib kan overvejes anvendt som en del af compassionate use programme til patienter med avanceret GIST med PDGFR α D842 mutation.

Rationale

Patienter med KIT exon 9 muteret GIST bør få imatinib 800 mg som 1. linje behandling da en højere dosis har vist hhv. en større respons rate og PFS i forskellige studier, men en forbedret OS er ikke blevet bekræftet. Der er ikke undersøgt i RCT'er om patienter med KIT exon 9 muteret GIST burde få imatinib 800 mg også i adjuverende øjemed eller kan nøjes med 400 mg. Derfor anbefales til patienter med KIT exon 9 muteret GIST imatinib 400 mg i adjuverende øjemed.

Bemærkninger og overvejelser

GIST med PDGFR α exon 18 D842 mutation er kendt for at være resistent overfor imatinib og andre godkendte TKI'er til behandling af GIST. Da der derfor ikke har været nogle behandlingsmuligheder, er det spændende med de lovende resultater fra et fase I studie, NAVIGATOR til denne patientgruppe.

Vildtype GIST er blevet foreslået at være en anden kræftsygdom end GIST blandt andet pga. nedsat sensitivitet overfor imatinib. Der er behov for yderligere forskning på denne subgruppe for at undersøge om en anden behandlingsstrategi er vejen frem.

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. Muciarini C, Rossi G, Bertolini F, Valli R, Cirilli C, Rashid I, et al. Incidence and clinicopathologic features of gastrointestinal stromal tumors. A population-based study. *BMC Cancer*. 2007;7:230.
3. Rubio J, Marcos-Gragera R, Ortiz MR, Miro J, Vilardell L, Girones J, et al. Population-based incidence and survival of gastrointestinal stromal tumours (GIST) in Girona, Spain. *Eur J Cancer*. 2007;43(1):144-8.
4. Tryggvason G, Gislason HG, Magnusson MK, Jonasson JG. Gastrointestinal stromal tumors in Iceland, 1990-2003: the Icelandic GIST study, a population-based incidence and pathologic risk stratification study. *Int J Cancer*. 2005;117(2):289-93.
5. Goettsch WG, Bos SD, Breekveldt-Postma N, Casparie M, Herings RM, Hogendoorn PC. Incidence of gastrointestinal stromal tumours is underestimated: results of a nation-wide study. *Eur J Cancer*. 2005;41(18):2868-72.
6. Nilsson B, Bumming P, Meis-Kindblom JM, Oden A, Dortok A, Gustavsson B, et al. Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era--a population-based study in western Sweden. *Cancer*. 2005;103(4):821-9.
7. 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.
8. Zhao X, Yue C. Gastrointestinal stromal tumor. *J Gastrointest Oncol*. 2012;3(3):189-208.
9. 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.
10. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: Pathology and prognosis at different sites. *Seminars in Diagnostic Pathology*. 2006;23(2):70-83.
11. DeMatteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, Maki RG, Pisters PW, Demetri GD, et al. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localized, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2009;373(9669):1097-104.
12. 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.
13. 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.
14. McAuliffe JC, Hunt KK, Lazar AJ, Choi H, Qiao W, Thall P, et al. A randomized, phase II study of preoperative plus postoperative imatinib in GIST: evidence of rapid radiographic response and temporal induction of tumor cell apoptosis. *Ann Surg Oncol*. 2009;16(4):910-9.
15. 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.

16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. Blesius A, Cassier PA, Bertucci F, Fayette J, Ray-Coquard I, Bui B, et al. Neoadjuvant imatinib in patients with locally advanced non metastatic GIST in the prospective BFR14 trial. *BMC Cancer.* 2011;11:72.
20. 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.
21. Joensuu H. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor. *Hum Pathol.* 2008;39(10):1411-9.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. Network NCC. NCCN Guidelines Soft Tissue Sarcoma (Version 2.2019) 2019 [Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sarcoma.pdf.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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). *J Clin Oncol.* 2011;29(15).
31. 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.

32. 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.
33. Zalcborg 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.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. I. L. Ray-Coquard NBB, AAdenis, 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).
38. 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.
39. Hohenberger P, Ronellenfitsch U, Oladeji O, Pink D, Strobel P, Wardelmann E, et al. Pattern of recurrence in patients with ruptured primary gastrointestinal stromal tumour. *Br J Surg*. 2010;97(12):1854-9.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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.

46. 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.
47. 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.
48. 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).
49. 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.
50. Kefeli U, Benekli M, Sevinc A, Yildiz R, Kaplan MA, Ciltas A, et al. Efficacy of sorafenib in patients with gastrointestinal stromal tumors in the third- or fourth-line treatment: A retrospective multicenter experience. *Oncol Lett*. 2013;6(2):605-11.
51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. 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).
57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. 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.

61. 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.
62. 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.
63. 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.
64. Heinrich MC, Jones RL, Mehren Mv, Bauer S, Kang Y-K, Schoffski P, et al. Clinical activity of avapritinib in \geq fourth-line (4L+) and PDGFRA Exon 18 gastrointestinal stromal tumors (GIST). [abstract]. *Journal of Clinical Oncology*. 2019;37(15).
65. Mehren Mv, Serrano C, Bauer S, Gelderblom H, George S, Heinrich M, et al. INVICTUS: A phase III, interventional, double-blind, placebo-controlled study to assess the safety and efficacy of ripretinib as \geq 4th-line therapy in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST) who have received treatment with prior anticancer therapies (NCT03353753). [abstract]. *Annals of Oncology*. 2019;30(Supplement_5).
66. Dickson MA, Okuno SH, Keohan ML, Maki RG, D'Adamo DR, Akhurst T J, et al. Phase II study of the HSP90-inhibitor BII021 in gastrointestinal stromal tumors. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology/ ESMO*. 2013;24(1):252-7.
67. Le Cesne A, Blay JY, Bui BN, Bouche O, Adenis A, Domont J, et al. Phase II study of oral masitinib mesilate in imatinib-naïve patients with locally advanced or metastatic gastro-intestinal stromal tumour (GIST). *Eur J Cancer*. 2010;46(8):1344-51.
68. 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.
69. 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.
70. 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.
71. Joensuu H, De Braud F, Grignani 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.
72. 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.
73. 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.
74. 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.

75. 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.
76. 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.
77. 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.
78. 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. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2012;18(16):4458-64.
79. 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.
80. Nishida T, Shirao K, Sawaki A, Koseki M, Okamura T, Ohtsu A, et al. Efficacy and safety profile of imatinib mesylate (ST 1571) in Japanese patients with advanced gastrointestinal stromal tumors: a phase II study (ST1571B1202). *Int J Clin Oncol*. 2008;13(3):244-51.
81. Ryu MH, Kang WK, Bang YJ, Lee KH, Shin DB, Ryou 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.
82. R.G. Maki JAF, M.C. Heinrich, J.A. Morgan, S. George et al. . Results from a continuation trial of SU11248 in patients (pts) with imatinib (IM)-resistant gastrointestinal stromal tumor (GIST) [abstract]. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(16).
83. 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.
84. Maurel J, Martins AS, Poveda A, Lopez-Guerrero JA, Cubedo R, Casado A, et al. Imatinib plus low-dose doxorubicin in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors refractory to high-dose imatinib: a phase I-II study by the Spanish Group for Research on Sarcomas. *Cancer*. 2010;116(15):3692-701.
85. Blanke CD, Rankin C, Corless C, Eary JF, Mulder K, Okuno SH, et al. S0502: A SWOG Phase III Randomized Study of Imatinib, With or Without Bevacizumab, in Patients With Untreated Metastatic or Unresectable Gastrointestinal Stromal Tumors. *Oncologist*. 2015;20(12):1353-4.
86. Chen LL, Chen X, Choi H, Sang H, Chen LC, Zhang H, et al. Exploiting antitumor immunity to overcome relapse and improve remission duration. *Cancer Immunol Immunother*. 2012;61(7):1113-24.
87. 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.
88. Bendell JC, Bauer TM, Lamar R, Joseph M, Penley W, Thompson DS, et al. A Phase 2 Study of the Hsp90 Inhibitor AJY922 as Treatment for Patients with Refractory Gastrointestinal Stromal Tumors. *Cancer Invest*. 2016;34(6):265-70.
89. Judson I, Scurr M, Gardner K, Barquin E, Marotti M, Collins B, et al. Phase II study of cediranib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors or soft-tissue sarcoma. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2014;20(13):3603-12.
90. Joensuu H, De Braud F, Coco P, De Pas T, Putzu C, Spreafico C, et al. Phase II, open-label study of PT K787/ZK222584 for the treatment of metastatic gastrointestinal stromal tumors resistant to imatinib

mesylate. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology/ ESMO*. 2008;19(1):173-7.

91. Leahy M, Ray-Coquard I, Verweij J, Le Cesne A, Duffaud F, Hogendoorn PC, et al. Brostallicin, an agent with potential activity in metastatic soft tissue sarcoma: a phase II study from the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur J Cancer*. 2007;43(2):308-15.

92. Garcia del Muro X, Lopez-Pousa A, Martin J, Buesa JM, Martinez-Trufero J, Casado A, et al. A phase II trial of temozolomide as a 6-week, continuous, oral schedule in patients with advanced soft tissue sarcoma: a study by the Spanish Group for Research on Sarcomas. *Cancer*. 2005;104(8):1706-12.

93. Trent JC, Beach J, Burgess MA, Papadopolous N, Chen LL, Benjamin RS, et al. A two-arm phase II study of temozolomide in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors and other soft tissue sarcomas. *Cancer*. 2003;98(12):2693-9.

94. Blay JY, Le Cesne A, Verweij J, Scurr M, Seynaeve C, Bonvalot S, et al. A phase II study of ET-743/trabectedin ('Yondelis') for patients with advanced gastrointestinal stromal tumours. *Eur J Cancer*. 2004;40(9):1327-31.

95. Ryan DP, Puchalski T, Supko JG, Harmon D, Maki R, Garcia-Carbonero R, et al. A phase II and pharmacokinetic study of ecteinascidin 743 in patients with gastrointestinal stromal tumors. *Oncologist*. 2002;7(6):531-8.

96. Bramwell VH, Morris D, Ernst DS, Hings I, Blackstein M, Venner PM, et al. Safety and efficacy of the multidrug-resistance inhibitor biricodar (VX-710) with concurrent doxorubicin in patients with anthracycline-resistant advanced soft tissue sarcoma. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2002;8(2):383-93.

97. 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.

98. Ben-Ami E, Barysaukas 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.

99. Yeh CN, Chen MH, Chen YY, Yang CY, Yen CC, Tzen CY, et al. A phase II trial of regorafenib in patients with metastatic and/or a unresectable gastrointestinal stromal tumor harboring secondary mutations of exon 17. *Oncotarget*. 2017;8(27):44121-30.

100. 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.

101. 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.

5. Metode

Litteratursøgning

Foreliggende litteratur er tilvejebragt på basis af grundig litteraturgennemgang (se søgeprotokol – bilag 1). Der er primært taget udgangspunkt i originallitteratur, hvorfra der er foretaget grov selektion med frasortering af ikke relevante publikationer (se flowchart - bilag 2). Evidenstabeller (bilag 3 til 6) er efterfølgende udfærdiget, evidensniveauet 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 (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 evidensstabeller er udført.

Formulering af anbefalinger

Anbefalingerne er formuleret af Charlotte Brinch og Anders Krarup-Hansen. Anbefalingerne er forelagt og diskuteret ved årsmøde i DSG primo januar 2020. Der er lagt vægt på at outcomes skal være gavnlige for patienterne med primært en overlevelsesgevinst og minimere morbiditet.

Interessentinvolvering

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

Høring og godkendelse

Retningslinjen er sendt til høring blandt DSG's medlemmer forud for DSG's årsmøde primo januar 2020. Retningslinjen for 'medicinsk kræftbehandling af patienter med Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST)' vil blive forelagt og diskuteret ved DSG's årsmøde og forventes efterfølgende godkendt af DSG's medlemmer og bestyrelse.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

De i retningslinjen direkte anførte behandlingsanbefalinger vil ikke medføre betydelige merudgifter, da de i væsentligt omfang allerede er implementerede på de to nationale sarkomcentre.

Behov for yderligere forskning

Der er i høj grad behov for yderligere forskning inden for behandling af avanceret GIST da der på nuværende tidspunkt er tre godkendte behandlinger til patienter med GIST. Evidensen for de efterfølgende behandlingsmuligheder, bygger på mindre ikke-randomiserede studier.

GIST er en sygdomsgruppe med flere forskellige undertyper afhængigt af KIT og PDGFR α mutationsstatus.

Der er behov for yderligere forskning omkring hvad den optimale behandling er fordelt på mutationsstatus.

Deriblandt er der behov for forskning i behandlingsmuligheder til den imatinib-resistente undertype med PDGFR α D842 mutation som der i dag ikke er tilgængelig behandlingsmulighed til.

Vildtype GIST er blevet foreslået at være en anden kræftsygdom end GIST blandt andet pga. nedsat sensitivitet overfor imatinib. Der er behov for yderligere forskning af denne subgruppe for at undersøge om en anden behandlingsstrategi er vejen frem.

Der er også behov for at optimere brugen af allerede eksisterende behandling. Dette kræver en høj grad af nationalt og internationalt samarbejde også vedrørende kliniske forsøg – et samarbejde der bør fremmes såvel internationalt som ved de 2 nationale sarkomcentre.

Forfattere

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

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	15/10/2019

Afgrensning af emne	
Baggrund	<i>Medicinsk behandling til patienter med Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST)</i>
Inklusions- og eksklusionskriterier	Publikationsdato (periode): fra 1946 – til juli 2019 Søgning foretaget d. 15/10/2019 Sprog: engelsk, dansk, svensk og norsk Publikationstype(-r): Guidelines, reviews, originale artikler

Emneord	Populationen ¹	Intervention ¹	Studietyper	Outcomes ¹
Dansk <i>Alle tænkelige søgeord bør indsættes.</i>	<i>Gastrointestinal stromal tumor, GIST, Gastrointestinal Stromal Neoplasm</i>	<i>Tyrosinkinase inhibitor, imatinib, sunitinib, regorafenib, sorafenib, nilotinib, pazopanib, dasatanib</i>	<i>Fase 2 og 3 forsøg, kliniske forsøg</i>	<i>Effekt af behandling, overlevelse, tid til progression</i>
Engelsk	<i>Gastrointestinal stromal tumor, GIST,</i>	<i>Tyrosinkinase inhibitor, imatinib, sunitinib, regorafenib, sorafenib,</i>	<i>Phase III clinical trials, phase 3 clinical trials, FDA phase III evaluation studies,</i>	<i>Effect, overall survival, time to progression</i>

¹ Se vejledning for Valg af tema for yderligere eksempler og beskrivelse af 'Population', 'Intervention', 'Sammenligningsintervention' og 'Outcome'.

Alle tænkelige søgeord bør indsættes.	Gastrointestinal Stromal Neoplasm	nilotinib, pazopanib, dasatinib	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 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-in.net/library/international-guidelines-library	15/10/2019	CBR (ingen)
NICE (UK) https://www.nice.org.uk/guidance/published?type=apq,csq,cg,mpg,ph,sq,sc	15/10/2019	CBR (23 hits, 5 udvalgt)
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) http://www.sign.ac.uk/our-guidelines.html	15/10/2019	CBR (ingen)
Helsedirektoratet (Norge) https://helsedirektoratet.no/retningslinjer	15/10/2019	CBR (1 guideline)
Socialstyrelsen (Sverige) http://socialstyrelsen.se/	15/10/2019	CBR (ingen)
European Society for Medical Oncology http://www.esmo.org/Guidelines	15/10/2019	CBR (1 guideline)
National Comprehensive Cancer Network https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx	15/10/2019	CBR (1 guideline)

Søgning efter systematiske reviews

Databaser (systematiske reviews)	Dato for søgning	Ansvarlig for søgningen
Pubmed	15/10/2019	CBR
Cochrane library	15/10/2019	CBR (ingen)

Søgning efter primærlitteratur (fx randomiserede kontrollerede forsøg)

Databaser (primær litteratur)	Dato for søgning (dd/mm/åååå)	Ansvarlig for søgningen (navn(e))
Pubmed	15/10/2019	CBR

Søgestrategier (kopieret ind)

Guidelines søgning. Søgningen på de forskellige guidelines blev foretaget den 15/10/2019.

Følgende søgeord anvendt: Gastrointestinal stromal tumor, GIST, Gastrointestinal stromacellstumör

Pubmed: søgestreng anvendt til at finde review artikler. Søgning foretaget 15/10/2019.

((((((((((("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: 59

Pubmed: søgestreng anvendt til at finde original litteratur. Søgningen foretaget 15/10/2019

((((((((((("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: 77

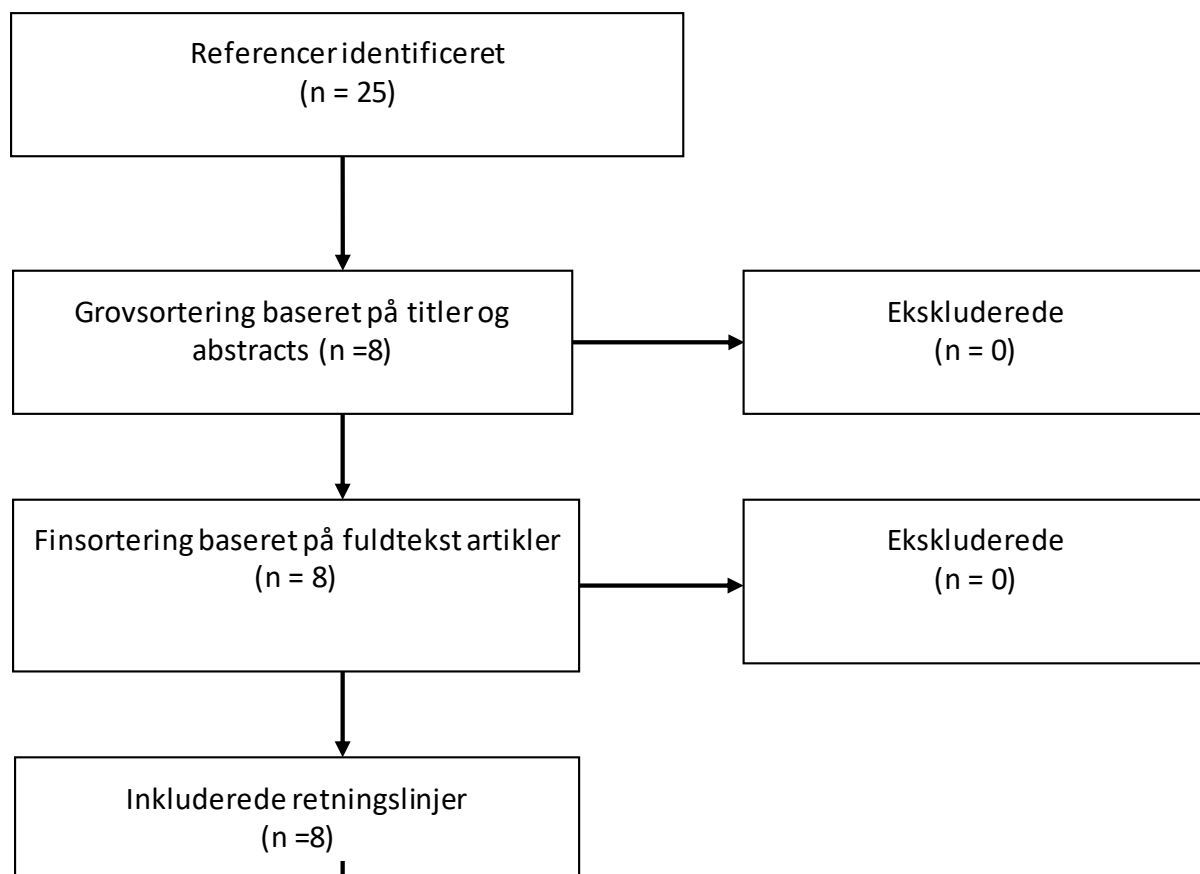
OG

((((((((((("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"))

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 ")

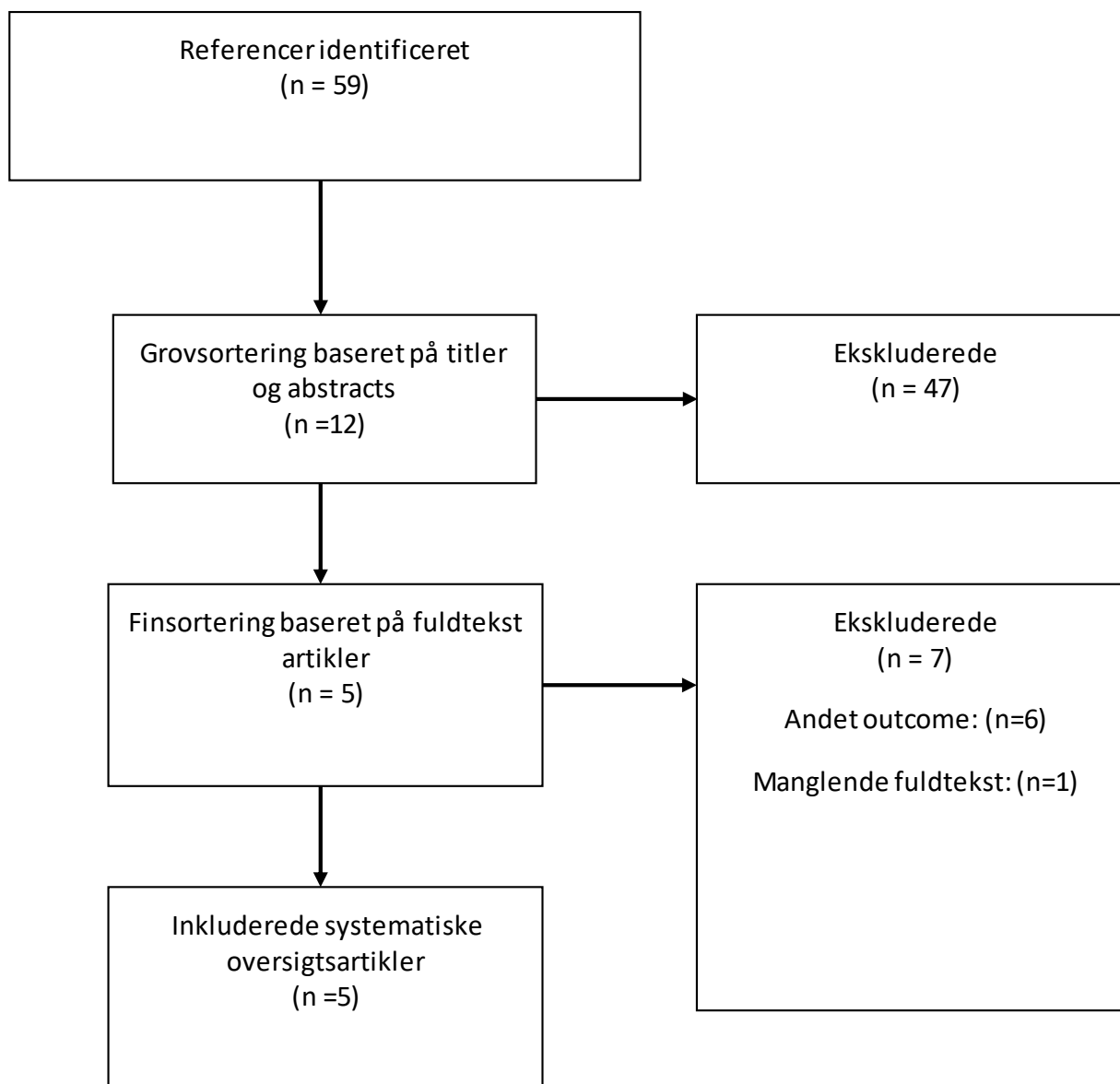
Antal hits: 117

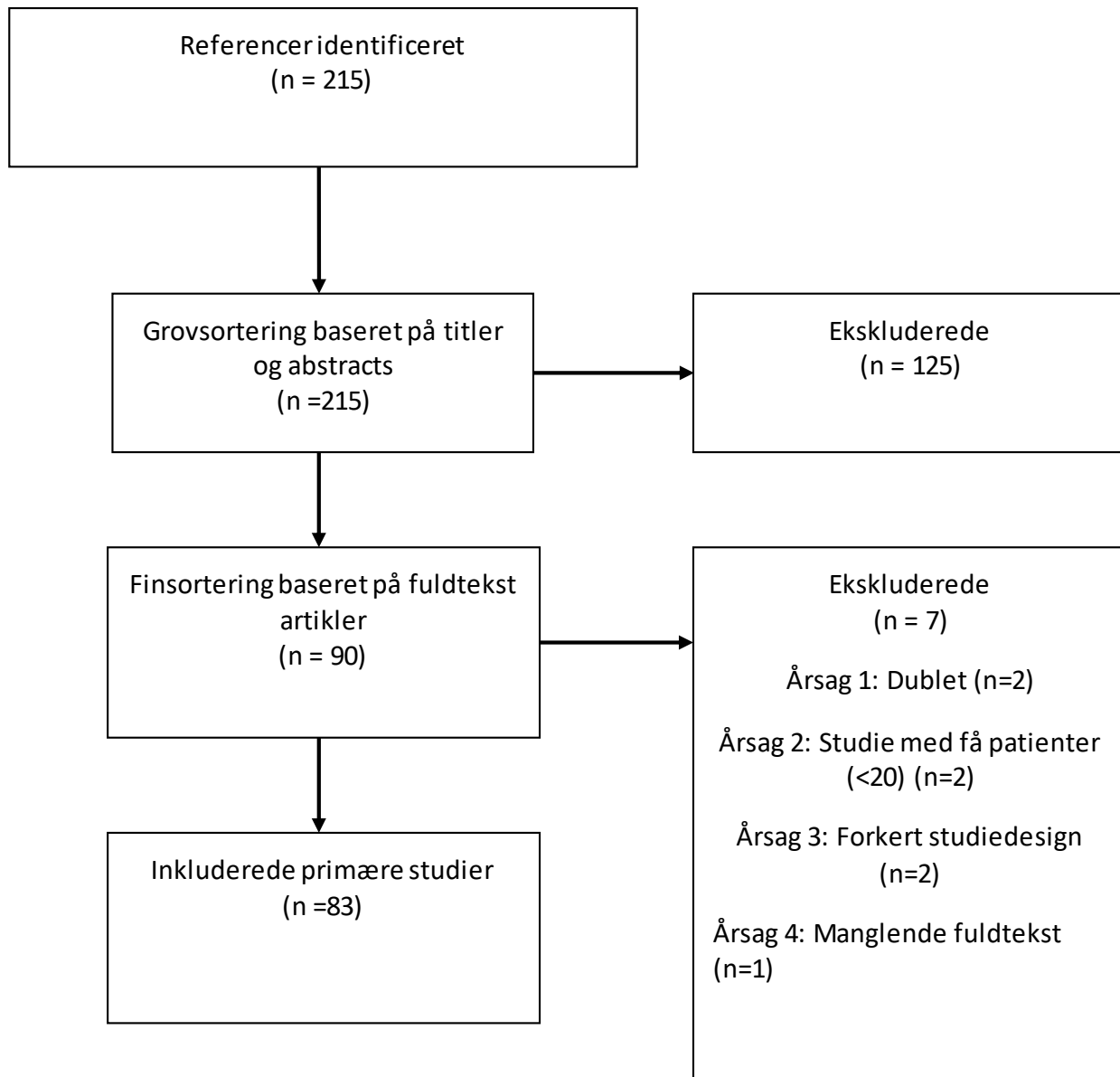
Bilag 2 – Flowchart

Flowchart – Guidelines

Emne 1	NCCN: Soft Tissue Sarcoma, Version 2.2019
Emne 2	ESMO – EUROCAN: Gastrointestinal Stromal tumours: ESMO-EUROCAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.
Emne 3	Helsedirektoratet: Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av sarkom
Emne 4	NICE - Imatinib for the adjuvant treatment of gastrointestinal stromal tumours. Published: 26 November 2014.
Emne 5	NICE - Imatinib for the treatment of unresectable and/or metastatic gastrointestinal stromal tumours. Published: 27 October 2004
Emne 6	NICE - Imatinib for the treatment of unresectable and/or metastatic gastrointestinal stromal tumours. Published: 24 November 2010
Emne 7	NICE - Sunitinib for the treatment of gastrointestinal stromal tumours. Published: 23 September 2009.
Emne 8	NICE - Regorafenib for previously treated unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumours. Published: 15 November 2017

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- søgel-sens kvalitet jf. Oxford	Intervention	Sammenlignings intervention	Patient-population	Resultater (outcome)	Kommentarer
Dematteo RP et al. (11)	2009	Fase 3, randomiseret, placebokontrolleret, dobbel blindet	1b	Adjuverende Imatinib 400 mg i 1 år	Placebo.	Patienter opereret for ≥3 cm stor GIST (713)	¹ RFS: 98% (imatinib) og 83% (placebo)	ACOSOG Z9001 studie. Ingen forskel i OS ved 1 år.
Joensuu H et al. (12)	2012	Fase 3, randomiseret, open label	1b	Adjuverende imatinib 400 mg i 12 mdr	Adjuverende imatinib 400 mg i 36 mdr.	Patienter opereret for høj risiko GIST ifølge modificeret National Institutes of Health Consensus Criteria (tumor > 10 cm, mitosetal > 10 mitoser/50 HPF, tumor > 5 cm med mitosetal > 5 mitoser/50HPF eller tumor ruptur ved operation) (400)	5 års RFS: 65,6% (36 mdr behandling) og 47,9% (12 mdr behandling). 5 års OS: i 92,0% (36 mdr behandling) og 81,7% (12 mdr behandling)	SSG XVIII/AIO Originalt studie

<p>Joensuu H. et al. (22)</p>	<p>2016</p>	<p>Fase 3, randomiseret, open label</p>	<p>1b</p>	<p>Adjuverende imatinib 400 mg i 12 mdr</p>	<p>Adjuverende imatinib 400 mg i 36 mdr.</p>	<p>Patienter opereret for høj risiko GIST ifølge modificeret National Institutes of Health Consensus Criteria (400)</p>	<p>5 års RFS: 71,1% (36 mdr behandling) og 52,3 % (12 mdr behandling), (p< 0.001). 5 års OS: 91.9% (36 mdr behandling) og 85,3% (12 mdr behandling), (p=0.036)</p>	<p>Lang tids follow up</p>
<p>Casali PG. Et al. (13)</p>	<p>2015</p>	<p>Fase 3, randomiseret</p>	<p>1b</p>	<p>2 års adjuverende imatinib</p>	<p>Ingen behandling.</p>	<p>Patienter opereret med R0-R1 kirurgi for lokaliseret høj eller intermediær risiko GIST ifølge National Institutes of Health (NIH) Consensus Criteria fra 2002 (835)</p>	<p>5 års ²IFFS 87% (imatinib arm) og 84% (kontrol arm), (p=0.21). RFS ved 3 år: 84% vs. 66% og ved 5 år 69% vs 63%, (p< 0.001). 5 års OS: 100% vs. 99% RFS var signifikant forskellig mellem imatinib arm og kontrol arm for høj-risiko</p>	<p>Fandt forskel i RFS men ingen i IFFS. Obs. NIH risikovurdering er anderledes end Miettinen og Lasotas (Armed Forces Institute of Pathology criteria) og tager ikke højde for tumorlokalisering men kun tumorstørrelse og mitosetal.</p>

							<i>GIST ifølge modificeret NIH Consensus Criteria.</i>	
<i>DeMatteo RP. Et al. (15)</i>	2013	<i>Fase 2, single arm</i>	2b	<i>1 års adjuverende imatinib (400 mg)</i>		<i>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 (106)</i>	<i>Efter follow up på 7,7 år var 1-, 3- og 5- års OS: 99, 97 og 83%. 1-, 3- og 5- års RFS var: 96, 60 og 40%.</i>	<i>Adjuverende imatinib forlænger OS sammenlignet med historiske kontroller</i>
<i>Farag S et al. (18)</i>	2017	<i>Retrospektivt studie</i>	2b			<i>Retrospektiv opgørelse af PDGFRα exon 18 muterede GIST-patienter for at beskrive behandlings outcome (71 hvoraf 24 pt havde målbar sygdom og i behandling med imatinib)</i>	<i>PDGFRα exon 18 D842 mutation: 2 (12,5%) og 3 af 16 (18,8%) patienter med hhv. PR og SD. PDGFRα exon 18 non- D842 mutation: 6 (75%) og 2 (25%) af 8 patienter med hhv. PR og SD.</i>	

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-søgel-sens kvalitet jf. Oxford	Intervention	Sammenlignings intervention	Patient-population	Resultater (outcome)	Kommentarer
Fiore M et al. (17)	2009	Fase 2, single arm	2b	Præoperativ imatinib og 2 års adjuverende imatinib		Patienter med ikke-operabel GIST, operabel igennem stort indgreb eller høj perioperativ risiko (45)	Estimeret PFS ved 3 år: 77%	
Eisenberg BL. Et al. (16)	2009	Fase 2, single arm	2b	Neoadjuverende imatinib 600 mg og 2 års adjuverende imatinib.		Operabel GIST eller operabel metastatisk GIST (63)	2 års PFS: 83% (primær operabel) og 77% (metastatisk). Estimeret OS: 93% (primært operabel): og 91% (metastatisk).	RTOG 0132 studie. Safety og efficacy – tidlige resultater
Wang D et al. (23)	2012	Fase 2, single arm	2b	Neoadjuverende imatinib 600 mg i ca 2 mdr og derefter 2 år adjuverende imatinib.		Gruppe A: Primær GIST (5 cm) eller gruppe B: resektabel metastatisk/reci div af GIST (2 cm) (63)	Estimeret 5 års PFS: 57% (gruppe A) og 30% (gruppe B). Estimeret OS: 77% (gruppe A) og 68% (gruppe B). Høj procentdel progredierede	Long term follow up

							<p>efter ophørt behandling. PFS faldt fra 83,9 (2 år) til 67,4 (3 år) til 56,7 (5 år).</p>	
McAuliffe JC. Et al. (14)	2009	Fase 2, randomiseret, tre-armet studie	2b		<p>Randomiseret til 3, 5 eller 7 dage præoperativt imatinib (600 mg). Postoperativ imatinib i 2 år.</p>	<p>Patienter med 1 cm GIST i største diameter, ikke tidligere behandlet (19)</p>	<p>Ingen forskel i DFS mellem 3,5 eller 7 dage.</p> <p>69% responderede set på FDG PET og 71% på dCT.</p>	
Kurokawa Y. et al. (24)	2017	Retrospektivt	2b	<p>6-9 mdr neoadjuverende imatinib (400 mg)</p>		<p>Ventrikel GIST ≥10 cm (56)</p>	<p>R0 resektionsrate: 91%. Ved median follow up på 32 mdr var 2 års OS: 98% og 2-års PFS: 89%.</p>	
Blesius A. et al. (19)	2011	Retrospektivt	2b		<p>Retrospektiv sammenligning mellem pt som blev opereret efter neoadjuverende imatinib og dem som ikke blev.</p> <p>Imatinib -> resektion -> imatinib vs. imatinib → imatinib.</p>	<p>Non-metastatisk, lokal avanceret GIST behandlet med imatinib (25)</p>	<p>Median PFS: not reached vs. 23,6 mdr (p: 0.0318).</p> <p>Median OS: Not reached vs. 42,2 mdr. (p: 0.0217).</p>	<p>Bygger på (BFR14 fase III studie). Analyserer outcome for lokalavanceret GIST i dette studie.</p>

<p><i>Xu J. et al. (25)</i></p>	<p>2015</p>	<p>Systematisk review</p>	<p>1a</p>	<p>Undersøge effekten af resektion efter præoperativ imatinib</p>		<p>Meta-analyse af 13 studier med patienter med avanceret GIST som modtaget præoperativ imatinib (563)</p>	<p>R1/R2 resektion var mindre hyppig i lokal ikke-operabel GIST end for recidiverende/metastatisk GIST (RR: 0,39, $p=0,005$). Patienter med SD havde bedre PFS og OS end PD-patienter.</p>	
---------------------------------	-------------	---------------------------	-----------	---	--	--	---	--

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-søgel-sens kvalitet jf. Oxford	Intervention	Sammenlignings intervention	Patient-population	Resultater (outcome)	Kommentarer
Imatinib								
Demetri GD et al. (27)	2002	Fase 2, randomiseret, open label	1b	Imatinib 400 mg dgl	Imatinib 600 mg dgl	Avanceret GIST (147)	ORR 400 mg: 49,3% ORR 600 mg: 58,1% 1 års OS: 88%	B222 studie. Original studie
Blanke CD. et al. (9)	2008	Fase 2, randomiseret, open label	1b	Imatinib 400 mg dgl	Imatinib 600 mg dgl	Avanceret GIST (147)	RR, median PFS og median OS næsten identiske i de to arme.	Long term results B222 studie
M. von Mehren MCH et al. (30)	2011	Fase 2, randomiseret, open label	1b	Imatinib 400 mg dgl	Imatinib 600 mg dgl. Original studie forlænget sekventielt og tillod fortsat imatinib behandling.	Avanceret GIST (147)	Estimeret 9 års OS på 35% for hele gruppen.	Long term results B222 studie
Blanke CD et al. (29)	2008	Fase 3, randomiseret, open label	1b	Imatinib 400 mg dgl	Imatinib 800 mg dgl	Metastatisk eller ikke-operabel GIST (746)	Median PFS: 18 mdr (400 mg) og 20 mdr (800 mg). Median OS: 55 mdr (400 mg)	S0033 studie

							og 51 mdr (800 mg).	
Heinrich MC et al. (79)	2017	Fase 3, randomiseret, open label	1b	Imatinib 400 mg dgl	Imatinib 800 mg dgl	Metastatisk eller ikke-operabel GIST (695)	10 års estimeret OS: 23%.	Long term results
Blay JY et al. (35)	2007	Fase 3, randomiseret	1b	Kontinuerlig imatinib efter 1 års behandling.	Ophørt imatinib efter 1 års behandling.	Avanceret GIST (58)	Oktober 2004: 81% progression (ophørt- arm) og 31% i (kontinuerlig- arm). 92% af pt med progression i ophørt-arm responderede atter på imatinib efter reintroduktion. Median PFS: 6,1 mdr (ophørt-arm) og 18 mdr (kontinuerlig- arm).	BFR14 studie. Originalt studie
Le Cesne A et al. (36)	2010	Fase 3, randomiseret	1b	Kontinuerlig imatinib efter 3 års behandling.	Ophørt imatinib efter 3 års behandling.	Avanceret GIST, non-progression på imatinib igennem min. 3 år (50)	2 års PFS: 80% (kontinuerlig- arm) og 16% (ophørt-arm) Median PFS: 9 mdr (ophørt- arm) og ikke reached (kontinuerlig- arm)	

<p><i>I. L. Ray-Coquard NBB et al. (37)</i></p>	<p>2010</p>	<p>Fase 3, randomiseret</p>	<p>1b</p>	<p>Kontinuerlig imatinib efter 5 års behandling.</p>	<p>Ophørt imatinib efter 5 års behandling.</p>	<p>Avanceret GIST, non-progression på imatinib igennem min. 5 år (21)</p>	<p>2 års PFS: 1 år: 62% (kontinuerlig- arm) og 13% (ophørt-arm) 3 år: 80% (kontinuerlig- arm) og 16% (ophørt-arm). PD rate efter median follow up på 12 mdr i gruppe som fortsat eller ophørt imatinib behandling efter 5 år: PD rate: 45 % (ophørt-arm) og 0 % (kontinuerlig- arm).</p>	
<p><i>Patrikidou A et al. (38)</i></p>	<p>2013</p>	<p>Fase 3, randomiseret</p>	<p>1b</p>	<p>Kontinuerlig vs. ophørt behandling efter 1, 3, 5 år i BFR14 studiet. Imatinib re- introduceret ved progression</p>		<p>Avanceret GIST, non-progression på imatinib igennem min. 1, 3 og 5 år (71)</p>	<p>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.</p>	<p>Resultater fra BFR14 1,3,5 år.</p>

<p>Verweij J et al. (28)</p>	<p>2004</p>	<p>Fase 3, randomiseret</p>	<p>1b</p>	<p>Imatinib 400 mg dgl</p>	<p>Imatinib 800 mg dgl</p>	<p>Avanceret eller metastatisk GIST (946)</p>	<p>1 års OS estimat: 400 mg: 85% 800 mg: 86%</p> <p>Respons (CR: 5%, PR: 47%, SD: 32%) var ingen forskel mellem grupperne.</p> <p>PFS var signifikant forskellige mellem grupperne. PD-rate efter 760 dage: 56% (400 mg) og 50% (800 mg) (p: 0.026)</p>	<p>EORTC 62500 studie. Originalt studie.</p> <p>Ingen forskel i OS men i PFS.</p>
<p>Casali PG et al. (31)</p>	<p>2017</p>	<p>Fase 3, randomiseret</p>	<p>1b</p>	<p>Imatinib 400 mg dgl</p>	<p>Imatinib 800 mg dgl</p>	<p>Avanceret eller metastatisk GIST (946)</p>	<p>Median PFS: 1,7 år (400 mg) og 2 år (800 mg).</p> <p>Median OS: 3,9 år (400 og 800 mg)</p>	<p>Long term results.</p>

							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. (33)	2005	Retrospektiv opgørelse af EORTC-ISG-AGITG trial af Verweij et al 2004.	2b				Cross over til 800 mg efter progression på 400 mg er muligt og sikkert. Median PFS efter cross over til 800 mg efter PD var 81 dage. 33% af patienterne havde objektiv respons eller SD.	
Nishida T. et al. (80)	2008	Fase 2, single arm	2b	Imatinib 400 eller 600 mg dgl (ikke randomiseret)		Avanceret GIST (74)	Median PFS: 96 uger. Estimeret 3 års OS rate: 73,6%. De fleste bivirkningerne var milde og håndterbare.	
Ryu MH. Et al. (81)	2009	Fase 2, single arm	2b	400 mg imatinib. Ved PD dosisøgning til 800 mg		Metastatisk eller ikke-operabel GIST (47)	4 års PFS: 50% og 4 års OS: 65%	
Hohenberger P et al. (39)	2010	Retrospektivt studie	2b			Retrospektiv opgørelse af patienter med	En af 23 patienter var sygdomsfri	

						ruptur af primær ikke-metastatisk GIST for at beskrive outcome (23)	efter 83 mdr. 15/16 patienter som ikke fik adjuverende behandling fik recidiv efter median 19 mdr.	
Liu SL. et al. (32)	2013	Meta-analyse	1a	Formål: At undersøge effekt og sikkerhed af standard dosis vs. højdosis imatinib (600 eller 800 mg) hos pt med avanceret GIST		Fem studier med patienter med avanceret GIST (2008)	Høj dosis tilføjede ingen fordel i OS. Bivirkninger som udslæt, blødning, kvalme øgede med dosis ($p < 0,05$). Denne sammenhæng var ikke tilstede for bivirkninger som: hovedpine, ødem, fatigue, anæmi, infektion, muskelkramper.	
Hislop J et al. (34)	2012	Systematisk review	1a	Formål: At undersøge effekt af dosisøgning af imatinib til 800 mg efter PD på 400 mg vs. sunitinib.		16 artikler med resultater fra 5 studier danner grundlag for dette systematiske review, Studierne var med patienter med ikke-operabel eller metastatisk GIST som	Median OS for imatinib 800 mg og sunitinib var begge < 2 år. Ca. 1/3 af patienterne responderede eller havde SD ved dosisøgning.	

						progredieret på imatinib 400 mg.		
Reintroduktion af Imatinib								
Kang YK. Et al. (63)	2013	Fase 3, randomiseret, dobbelblindet	1b	Reintroduktion af imatinib. Randomiseret til: 1BSC + imatinib	BSC + placebo	Metastatisk og/eller ikke-operabel GIST med først effekt af imatinib og derefter progression på minimum imatinib og sunitinib (81)	Median PFS 1,8 mdr (imatinib gruppe) og 0,9 mdr (placebogruppe), (p:0,005)	Reintroduktion af imatinib.
Sunitinib								
Demetri GD et al. (40)	2006	Fase 3, randomiseret, dobbelblindet, placebokontrolleret	1b	Sunitinib 50 mg (6 ugers cykler med 4 ugers behandling og 2 ugers pause).	Placebo.	Avanceret GIST, resistent eller intolerant overfor tidligere behandling med imatinib (312)	Median TTP 27,3 uger for sunitinib og 6,4 uger for pt med placebo.	Original studie
Demetri GD et al. (41)	2012	Fase 3, randomiseret, dobbelblindet, placebokontrolleret	1b	Sunitinib 50 mg (6 ugers cykler med 4 ugers behandling og 2 ugers pause).	Placebo.	Avanceret GIST resistent eller intolerant overfor tidligere behandling med imatinib (312)	Median OS 72,7 uger (sunitinib) og 64,9 uger (placebo)	Long term results. OS konvergerer. Cross over fra placebo til sunitinib var tilladt ved progression.
George S et al. (43)	2009	Fase 2, single arm	2b	Sunitinib 37,5 mg dagligt		Patienter med imatinib resistent eller intolerant GIST (60)	CBR: 53% Median PFS: 34 uger Median OS: 107 uger.	
Reichardt P et al. (42)	2015	Fase 2, single arm	2b	Sunitinib 50 mg (6 ugers cykler med 4 ugers		Patienter med Imatinib resistent eller intolerant	Median TTP: 8,3 mdr	

				behandling og 2 ugers pause)		avanceret GIST (1124)	Median OS: 16,6	
R.G. Maki et al. (82)	2005	Fase 1 /2, single arm	2b	Sunitinib 50 mg (6 ugers cykler med 4 ugers behandling og 2 ugers pause)		Metastatisk, imatinib-resistent eller intolerant GIST (32)	Klinisk aktivitet.	
Shirao K et al. (83)	2010	Fase 1 /2, single arm	2b	Sunitinib 25, 50 eller 75 mg/dag i fase 1. Derefter MTD i fase 2.		Imatinib resistent/intolerant GIST (36 pt i fase 2)	CBR: 39%.	
Regorafenib								
Demetri GD et al. (44)	2013	Fase 3, randomiseret	1b	Regorafenib 160 mg dgl (4 ugers cykler med 3 ugers behandling og en uges pause)	Placebo (4 ugers cykler med 3 ugers behandling og en uges pause)	Metastatisk og eller ikke-operabel GIST progredierende på min. imatinib og sunitinib (199)	Median PFS 4,8 mdr (regorafenib) og 0,9 mdr (placebo). Ingen signifikant forskel i OS mellem armene (obs. Cross over). DCR: 52,6% (regorafenib) og 9,1% (placebo).	Cross over fra placebo til regorafenib ved progression.
Son MK et al. (45)	2017	Fase 3, single arm	2b	Regorafenib 160 mg dgl (4 ugers cykler med 3 ugers behandling og en uges pause)		Patienter med imatinib og sunitinib resistent eller intolerant avanceret GIST (57)	Median PFS: 4,5 mdr. Median OS: 12,9 mdr.	
George S et al (46)	2012	Fase 2, single arm	2b	Regorafenib 160 mg dgl (4 ugers cykler med 3 ugers behandling		Patienter med imatinib og sunitinib resistent eller intolerant	Median PFS: 10 mdr. CBR: 79%	

				og en uges pause)		avanceret GIST (34)		
Nilotinib								
Reichardt P et al. (53)	2012	Fase 3, randomiseret, open label	1b	400 mg Nilotinib dgl	BSC (BSC uden TKI, BSC + imatinib eller BSC + sunitinib).	Patienter med imatinib og sunitinib resistent eller intolerant avanceret GIST (248)	Median PFS: 109 dage (nilotinib), 111 dage (BSC), (p=0.56).	
Blay JY et al. (54)	2015	Fase 3, randomiseret, open label	1b	Imatinib 400 mg dgl	Nilotinib 400 mg x 2 dgl.	Tidligere ubehandlet metastatisk og/eller ikke-operabel GIST (647)	PFS bedre for imatinib (HR: 1,47). Forsøg afbrudt tidligt pga. bedre resultater i imatinib arm (både mht. progression og død).	
Sawaki A et al. (52)	2011	Fase 2, single arm, open label	2b	Nilotinib 400 mg x 2 dgl		Patienter med imatinib og sunitinib resistent eller intolerant GIST (35)	DCR (=CR, PR eller SD i min 24 uger): 29%. Median PFS: 113 dage. Median OS: 310 dage. ORR: 3%.	
Montemurro M et al. (51)	2009	Retrospektivt studie	2b			Retrospektiv opgørelse af nilotinib til pt med GIST med intolerance eller resistance overfor imatinib og sunitinib (52)	Median PFS: 12 uger Median OS: 34 uger	

Pazopanib								
<i>Mir O et al. (59)</i>	2016	Fase 2, randomiseret, open label	1b	pazopanib 800 mg dgl + BSC	BSC	Patienter med imatinib og sunitinib resistent eller intolerant avanceret GIST (81)	Median PFS: 3,4 mdr (pazopanib + BSC) og 2,3 mdr (BSC), (p=0,03). 3 pazopanib relaterede dødsfald.	Cross over ved progression på BSC alene.
<i>Ganjoo KN et al. (58)</i>	2014	Fase 2, single arm.	2b	800 mg pazopanib dgl		Patienter med imatinib og sunitinib resistent eller intolerant avanceret GIST (25).	Median PFS: 1,9 mdr. Median OS: 10.7.	Marginal aktivitet
Sorafenib								
<i>Park SH et al. (47)</i>	2012	Fase 2, single arm	2b	400 mg sorafenib x 2 dgl		Målbar metastatisk GIST med resistence eller intolerance på imatinib og sunitinib (31)	DCR (PR + SD) ved uge 24: 36%. Median PFS og OS: 4,9 mdr og 9,7 mdr	
<i>H.L. Kindler et al. (48)</i>	2011	Fase 2, single arm	2b	Sorafenib 400 mg x 2 dgl.		GIST med progression på imatinib og sunitinib (38)	DCR (PR + SD): 68%. Median PFS: 5,2 måneder	

							Median OS: 11,6 måneder. Ofte behov for dosisreduktion
Montemurro M et al. (49)	2013	Retrospektivt studie	2b			Retrospektiv opgørelse af Sorafenib 400 mg x 2 dgl (124) hos patienter med GIST som min. havde intolerance eller resistens overfor imatinib og sunitinib.	DCR: 66% (PR + SD). Median PFS: 6,4 måneder. Median OS: 13,5 mdr. Moderat tolerabelt. Dosisreduktion i 1/3 af patienter.
Kefeli et al. (50)	2013	Retrospektivt studie	2b			Retrospektiv opgørelse af Sorafenib som 3. eller 4. linje behandling for patienter med GIST (25).	CBR: 40%. Behandlingsrelaterede adverse events: 72% af patienterne (flest milde til moderate). Median PFS: 7,2 mdr. Median OS: 15,2 mdr.

Dasatanib							
J.C. Trent KW et al. (56)	2016	Fase 2, single arm	2b	Dasatanib 70 mg		Avanceret GIST, resistente overfor imatinib og sunitinib (50)	Median PFS: 2 mdr Median OS: 19 mdr Median PFS for WT GIST: 8,4 mdr. Studie nåede ikke 6 mdr PFS-rate på 30%.
Montemurro M. et al. (57)	2018	Fase 2, single arm	2b	Dasatanib 70 mg x 2 dagligt.		Tidligere ubehandlede patienter med avanceret GIST (42)	Median PFS: 13,6 mdr. Median OS: ikke nået. FDG-PET/CT RR ved 4 uger: 74%.
Imatinib + kemoterapi							
Schoffski P et al. (60)	2010	Fase 1 / 2 studie, single arm	2b	Fase 1: Imatinib 600/800 mg dagligt + everolimus (2,5/5,0 mg) ugentligt. Fase 2: imatinib 600 mg dgl + everolimus 2,5 mg ugentligt		Imatinib resistent avanceret GIST (75 i fase 2) Opdelt i Strata 1: progression på imatinib alene. Strata 2. progression på imatinib og	4 mdr PFS: Strata 1: 17%, Strata 2: 37% Median PFS: Strata 1: 1,9 mdr Strata 2: 3,5 mdr.

						sunitinib/andre TKI'er	Median OS: strata 1: 14,9 mdr Strata 2: 10,7 mdr	
Maurel J et al. (84)	2010	Fase 1 / 2 studie, single arm	2b	400 mg imatinib dgl + doxorubicin (15-20 mg/m ² /uge i 4 cykler)		Pt med progression og metastatisk GIST resistent overfor imatinib 400 mg x 2 dgl (26).	CBR: 36%. Median PFS: 100 dage. Median OS: 390 dage. PFS var 211 dage for WT GIST.	
Avapritinib								
M. C. Heinrich et al. (64)	2019	Fase 1, single arm	2b	Sikkerhed af avapritinib i 30-600 mg og respons evalueret ved MTD 400 mg.		Pt med ikke-operabel PDGFRa D842V eller andre muterede GIST som progredierede på ≥1 TKI (237 pt, hvoraf 43 PDGFRa D842V muteret)	≥4 linje avapritinib ORR: 22% og median duration of response (mDOR): 10,2 måneder. Exon 18 D842V muteret: ORR: 86% med mDOR: not reached. Toksisitet mest grad 1-2. Hukommelses svækkelse hos 29% af patienterne. 10% afsluttede behandling pga. AE. Grad 3-4 AE: ≥2%.	Opdaterede resultater fra fase 1 NAVIGATOR studiet.
Ripretinib								

M. von Mehren et al. (65)	2019	Fase 3, randomiseret, dobbel-blindet, placebo-kontrolleret studie	1b	Sikkerhed og effekt af ripretinib 150 mg dagligt	Placebo	Pt med avanceret GIST, som har modtaget min. 3 linjer behandling (129 patienter med i disse foreløbige resultater)	Median PFS: 6 måneder for ripretinib vs. 1 måned for placebo-arm ($p < 0,0001$). Median OS: 15,1 måneder for ripretinib vs. 6,6 måneder for placebo-arm ($p = 0,0004$).	Foreløbige resultater fra INVICTUS studiet.
Andre stoffer								
Blanke CD et al. (85)	2015	Fase 3, randomiseret, open label	4	Imatinib 400 mg (eller 800 mg ved KIT exon 9 mutation) vs. Imatinib + bevacizumab hver 3. uge		Metastatisk eller ikke-operabel GSIT (12)		Forsøg afsluttet pga for lille inklusion af patienter. Ingen resultater.
Chen LL et al. (86)		Fase 1	4	Peginterferon α -2b + imatinib		Stadie 3 / 4 GIST (8)	Efter median follow up på 3,6 år: CR + PR = 100%. OS= 100%.	
Joensuu H et al. (62)	2017	Fase 2, single-arm	2b	Dovitinib 500 mg i 5 dage, 2 dages pause hver 28 dag.		Patienter med GIST-intolerance eller resistence overfor imatinib (39)	DCR ved 12 uger: 52,6%. ORR: 2,6% og 5,3% ved slutning af studiet. Median PFS: 4,6 mdr.	Aktivt stof
Kang YK et al. (61)	2013	Fase 2, single-arm	2b	Dovitinib 500 mg x 1 dgl i 5 dage, 2		Metastatisk eller ikke-operabel	DCR ved uge 24: 13%. Efter	Moderat anti-tumor aktivitet.

				dages pause hver 28. dag		GIST efter resistens eller intolerance på min. imatinib og sunitinib (30)	8,3 mdr: Median PFS og median OS på hhv. 3,6 og 9,7 mdr.	
Wagner AJ et al. (87)	2017	Fase 2, single-arm, open label	2b	Olaratumab 20 mg/kg i.v. hver 14 dag		Metastatisk eller ikke-operabel GIST med progression eller intolerance overfor min. imatinib og sunitinib (30). Kohorte 1: med PDGFRa mutation. Kohorte 2: uden PDGFRa mutation	12 ugers CBR (CR + PR + SD): 50% i kohorte 1 og 14,3% i kohorte 2. Median PFS: 32,1 uger i kohorte 1 og 6,1 uger i kohorte 2. Median OS: not reached i kohorte 1 og 24,9 uger i kohorte 2.	Olaratumab havde effekt på PFS i PDGFRa muteret GIST sammenlignet med historiske data.
Bendell JC et al. (88)	2016	Fase 2, single-arm	2b	ALY922 (heat shock protein 90 inhibitor) infusion på dag 1, 8 og 15 i en 21 dages cyklus.		GIST resistent eller intolerant overfor imatinib og sunitinib (25)	Median PFS 3,9 mdr og median OS 8,5 mdr.	Inklusion ophørt før tid pga langsom inklusion. Median PFS er ikke bedre end historiske kontrol af placebo (6 uger) for patienter resistent overfor imatinib.
Dickson MA et al. (66)	2013	Fase 2, single-arm	2b	BIB021 (HSP90 inhibitor). Schedule 1: 600 mg 2 ggr ugentligt. Schedule 2: 400 mg x 3 ugentligt.		GIST resistent overfor imatinib og sunitinib (23)	ORR: 22%.	

Adenis A et al. (68)	2014	Fase 2, randomiseret, open label	1b- (pga. sparsomt patientgrundlag)	Masitinib (12 mg/kg/dag)	Sunitinib (50 mg/dag, 4 ugers behandling og 2 ugers pause osv).	Inoperabel, avanceret imatinib resistent GIST (44)	Risiko for progression under behandling var ens for de to grupper (HR 1,1, p=0,833). Median PFS: masitinib: 3,7 mdr og sunitinib: 1,9 mdr	
Le Cesne A et al. (67)	2010	Fase 2, single arm	2b	Masitinib 7,5 mg/kg/dag.		Avanceret GIST, imatinib naive (30)	RR: 20% Estimeret median PFS: 41,3 mdr 2 års OS: 89,9%	Resultater at sammenligne med imatinib.
Judson I et al. (89)	2014	Fase 2, single-arm	2b	Cediranib 45 mg/dag		Metastisk GIST resistent/intolerant overfor imatinib (24)	Evidens på aktivitet på FDG/PET, men reducerede ikke middel SUV _{max} (standardized uptake values)	
Joensuu H et al. (71)	2011	Fase 2, single arm	2b	Vatalanib 1250 mg dgl.		Metastatisk GIST progredieret på imatinib (45). 19 af disse patienter havde også progredieret på sunitinib	CBR: 40,0%. Median TTP: 5,8 mdr hos pt som kun modtaget tidligere imatinib og 3,2 mdr hos pt tidligere behandling	

							med imatinib og sunitinib	
Benjamin RS et al. (70)	2011	Fase 2, single arm	2b	Motesanib 125 mg dgl		Avanceret GIST med resistens eller intolerance overfor imatinib efter min. 8 uger på 600 mg (102)	ORR: 3% Højere ORR ved FDG/PET: 30%. Median PFS. 16 uger.	Moderat aktivitet
Sawaki A et al. (69)	2010	Fase 2, single arm	2b	Motesanib 125 mg dgl.		Avanceret GIST, progression på imatinib 400 mg dgl (35)	Median PFS: 16,1 uger.	
Joensuu H et al. (90)	2008	Fase 2, single arm	2b	PTK787/ZK222584 (PTK/ZK) 1250 mg x 1 dgl		Metastatisk GIST, progredieret på imatinib efter min. 4 ugers behandling (15)	CBR: 67%. Median TTP: 8,5 mdr.	
Leahy M et al. (91)	2007	Fase 2, single-arm	2b	Brostallicin 10 mg/m ² i.v. hver 3. uge.		GIST efter failure på imatinib (21)	3 mdr progression free estimate: 33 og 6 mdr: 21%. Median TTP: 67 dage.	
Garcia del Muro X et al. (92)	2005	Fase 2, single-arm	2b	Temozolamid 75-100 mg/m ² dgl		Ubehandlet GIST (18)	Median TTP: 2,4 mdr Median OS: 19,4 mdr	Afsluttet før tid pga manglende effekt.
Trent JC et al. (93)	2003	Fase 2, single arm	2b	Temozolamid i 21 dage, 7 dages pause.		Avanceret eller metastatisk GIST (19)	Median OS: 26,4 mdr. Median TTP: 2,3 mdr.	Minimal effekt.
Blay JY et al. (94)	2004	Fase 2, single arm	2b	Yondelis infusion hver 3 uge.		Ubehandlet lokalavanceret og/eller	Median TTP: 51 dage.	

						<i>metastatisk GIST i progression (28)</i>	<i>Median OS: 589 dage.</i>	
<i>Ryan DP et al. (95)</i>	<i>2002</i>	<i>Fase 2, single arm</i>	<i>2b</i>	<i>Ecteinascidin 743 (ET-743) som 24 kontinuerlig i.v. infusion hver 3. uge.</i>		<i>Målbar GIST (20)</i>	<i>Objective responses: 1-års overlevelsesrate: 71,1%.</i>	
<i>Bramwell VH et al. (96)</i>	<i>2002</i>	<i>Fase 1 / 2, single arm</i>	<i>2b</i>	<i>Biricodar (VX-710) + doxorubicin</i>		<i>Inoperabel, lokalavanceret eller metastatisk antracyclinresistent/refraktær STS (inkl. 11 pt med GIST).</i>		<i>Minimal effekt i GIST</i>

Bilag 6 – Evidenstabel TKI og mutationsstatus

DMCG: DSG		Retningslinjens emne/titel: Medicinsk behandling til patienter med Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST)						
Forfatter/ kilde	År	Undersøgelses- type/design	Under- søgel-sens kvalitet jf. Oxford	Intervention	Sammenlignings intervention	Patient-population	Resultater (outcome)	Kommentarer
Heinrich MC. Et al. (73)	2008	Randomiseret, fase 3, open label	1b			Metastatisk eller ikke.operabel GIST (428)	RR for KIT exon 9 med 800 mg vs 400 mg: 67% vs. 17%, p=0.02. Ingen forskel i PFS.	Bygger på S0033 studiet. Us. Kinase genotype og behandlings outcome
Debiec Rychter M. et al. (72)	2006	Randomiseret, fase 3	1b	400 mg imatinib dgl	800 mg imatinib dgl	Avanceret eller metastatisk GIST (377)	KIT exon 9 muteret GIST: superior PFS med en reduktion af RR på 61% på 800 mg sammenlignet med 400 mg	Bygger på EORTC 62500 studie
Heinrich MC et al. (75)	2008	Fase 1 / 2, single arm	2b	50 mg sunitinib i 4 uger og derefter 2 ugers pause.		Metastatisk, imatinib-resistent/intolerant GIST (78)	PFS signifikant længere for pt med KIT exon 9 mutation (p=0.0005) eller WT (p=0.0356) end for pt med KIT exon 11 mutationer. Samme mønster for OS. RR: 58% for KIT exon 9	Fra original studie ' Results from a continuation trial of SU11248 in patients (pts) with imatinib (IM)-resistant gastrointestinal stromal tumor (GIST)'

							og 34% for KIT exon 11.	
Reichart P et al. (97)	2016	Retrospektiv studie	2b			Imatinib resistant/intolerant pt med avanceret GISTi behandling med sunitinib 50 mg (6 ugers cykler med 4 ugers behandling og 2 ugers pause) (230)	Median PFS: 7,1 mdr. Signifikant bedre PFS for pt med KIT exon 9 mutation end KIT exon 11 mutation (p=0.011, HR: 0,59) med PFS på 12,3 og 7,0 mdr respektive. Det samme gælder OS.	
Cassier PA et al. (78)	2012	Retrospektiv studie	2b			Avanceret GIST med PDGFR α mutation behandlet med imatinib (58)	Median PFS for PDGFR α D842 substitution: 2,8 mdr. Andre PDGFR α mutationer: 28,5 mdr.	
Ben-Ami E et al (98)	2016	Fase 2, single arm	2b	Regorafenib 160 mg dgl de første 3 uger af en 4 ugers cyklus.		Avanceret GIST med resistens eller intolerance på imatinib og sunitinib (34)	CBR: 76%. Median PFS: 13,2 mdr. Median OS: 25 mdr. Længst median PFS for KIT exon 11: 13,4 og kortest for WT: 1,6 mdr.	Long term follow up på "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"

Yeh CN et al. (99)	2017	Fase 2, single arm	2b	Regorafenib 160 mg dgl de første 3 uger af en 4 ugers cyklus.		GIST med KIT exon 17 mutationer (18)	CBR: 93,3 % ved 16 uger. Median PFS: 22,1 mdr.	
Joensuu H et al. (100)	2017	Retrospektivt studie	2b			Patienter opereret for høj risiko GIST, adjuverende behandling i 12 eller 36 mdr (341)	KIT exon 11 gen aberration: 3 års adjuverende vs. 1 års adjuverende: 5 års RFS: 71%, 41,3%, p<0.001. Ingen signifikant fordel for 3 års adjuverende behandling for andre mutations subgrupper.	Retrospektiv studie fra SSGXVIII/AIO. Exon 11 mutation mest gavn af 3 år i stedet for 1 års adjuverende behandling
Kang YK et al. (101)	2013	Fase 3, single arm	2b	2 års adjuverende imatinib		Opereret for høj risiko GIST med KIT exon 11 mutation (47)	Median RFS: 58,9 mdr. Safe.	
Gastrointestinal Stromal Tumor Meta-Analysis G (74)	2010	Metaanalyse af to store randomiserede studier som sammenligner to doser (400 vs 800 mg imatinib dagligt)	1a		400 mg vs. 800 mg dagligt	Avanceret GIST (1640)	En lille, men signifikant fordel i PFS for patienter i højdosis imatinib. OS var identisk i de to arme. KIT exon 9 mutation: PFS var signifikant længere i højdosis-arm, men ingen forskel i OS. Bedste ORR	

							for exon 9 mutation: 47% i højdosis og 21% i lavdosis.	
Xie F et al. (76)	2019	Systematisk review	1a	Formål: Sammenligne effekt af sunitinib efter imatinib resistens indenfor forskellige KIT mutationer.		Patienter med imatinib resistens fra 3 retrospektive studier og 2 kohortestudier (474)	Patienter med KIT exon 9 mutation havde 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.	
Tan S et al. (77)	2018	Systematisk review	1a	Formål: Undersøge om forskellige GIST-genotyper kan bruges til at stratificere patientrespons på sunitinib		Patienter med imatinib resistent GIST i behandling med sunitinib fra 7 studier (531)	KIT exon 9 muteret GIST forbedret CBR sammenlignet med KIT exon 11 muteret GIST. Bedre CBR for vildtype GIST end for PDGFRα muteret GIST.	

Bilag 7 - Risikostratificering

Risikostratificering

1. NIH (Fletchers) risiko stratificering (20)

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.

2. NCI adapted af Joensuu 2008 (21)

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
High risk	5.1-10.0	≤5	Gastric
	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

3. Miettinen og Lasotas (Armed Forces Institute of Pathology criteria) (10)

More Refined Risk Assessment of Patients Includes GIST Tumor Size, Mitoses, and SITE of Primary Disease

Tumor parameters		SITE OF ORIGIN and Risk for Recurrence or Metastasis			
Size	Mitotic Count	Stomach	Duodenum	Jejunum / Ileum	Rectum
≤ 2 cm	≤ 5 per 50 HPFs	none	none	none	none
> 2 cm, ≤ 5 cm		very low	low	low	low
> 5 cm, ≤ 10 cm		low	} high	moderate	} high
> 10 cm		moderate		high	
≤ 2 cm	> 5 per 50 HPFs	*	*	*	high
> 2 cm, ≤ 5 cm		moderate	high	high	high
> 5 cm, ≤ 10 cm		high	} high	high	} high
> 10 cm		high		high	

Miettinen and Lasota. Arch Pathol Lab Med, 2006