

5. Skoet R, Zachariae R, Agner T. Contact dermatitis and quality of life: a structured review of the literature. *Br J Dermatol* 2003;149:452-6.
6. Cvetkovski RS, Rothman KJ, Olsen J et al. Relation between diagnoses on severity, sick leave and loss of job among patients with occupational hand eczema. *Br J Dermatol* 2005;152:93-8.
7. Arbejdsskadestyrelsen. Arbejdsskadestatistik. København: Arbejdsskadestyrelsen, 2005.
8. Halkier-Sørensen L. Occupational skin diseases. *Contact Dermatitis* 1996; 35:1-120.
9. Holness DL, Nethercott JR. Is a worker's understanding of their diagnosis an important determinant of outcome in occupational contact dermatitis? *Contact Dermatitis* 1991;25:296-301.
10. Agner T, Andersen KA, Avnstorp C et al. Referenceprogram om kontakteksem. *Ugeskr Læger* 1997;159(suppl 6).
11. Hilberg O, Munck A. Allergiske lidelser. Håndbog om udredning og behandling. København: Sundhedsstyrelsen, 2006;59:62.
12. Halkier-Sørensen L, Thestrup-Pedersen K. The efficacy of a moisturizer (Lobase) among cleaners and kitchen assistants during everyday exposure to water and detergents. *Contact Dermatitis* 1993;29:266-71.
13. Held E, Mygind K, Wolff C et al. Prevention of work related skin problems: an intervention study in wet work employees. *Occup Environ Med* 2002;59: 556-61.
14. Pedersen LK, Held E, Johansen JD et al. Less skin irritation from alcohol-based disinfectant than from detergent used for hand disinfection. *Br J Dermatol* 2005;153:1142-6.
15. Winnefeld M, Richard MA, Drancourt M et al. Skin tolerance and effectiveness of two hand decontamination procedures in everyday hospital use. *Br J Dermatol* 2000;143:546-50.
16. Thom GA, Halbert AR. Paediatric atopic dermatitis in Perth general practice. *Australas J Dermatol* 2003;44:28-33.
17. Resnick SD, Hornung R, Konrad TR. A comparison of dermatologists and generalists. *Arch Dermatol* 1996;132:1047-52.
18. Christophersen J. Skin diseases in Denmark. København: Det Danske Institut for Klinisk Epidemiologi 1984:48.

Gastrointestinal stromatumor – klinisk og patologisk præsentation

Overlæge Michael Bau Mortensen,
overlæge Knud Erik Larsen, 1. reservelæge Claus Wilki Frstrup &
overlæge Henning Overgaard Nielsen

Odense Universitetshospital, Kirurgisk Afdeling A og Afdelingen
for Klinisk Patologi

Resume

Introduktion: Gastrointestinal stromatumor (GIST) er en sjælden mesenkymal tumor, som identificeres ud fra en positiv immunfarvning (KIT-tyrosinkinase). Den primære behandling er kirurgisk resektion, men i tilfælde af ikke-resektabel tumor eller ved recidiv er medicinsk behandling med en tyrosinkinasehæmmer mulig.

I dette studium belyses den kliniske og patologiske præsentation af en dansk GIST-population.

Materiale og metoder: Der blev foretaget en retrospektiv gennemgang af journaler og patologipræparater for patienter, der var blevet undersøgt og/eller behandlet/opfulgt for GIST på Kirurgisk Afdeling A, Odense Universitetshospital, i perioden fra januar 1995 til september 2006.

Resultater: Man fandt 41 patienter med GIST (25 mænd og 16 kvinder, medianalder 62 år). De hyppigste symptomer, som førte til diagnosen, var øvre gastrointestinal blødning og abdominalsmerter, og hovedparten af GIST udgik fra ventriklen (63%) eller tyndtarmen (22%). 95% fik foretaget kirurgisk resektion af tumoren med frie resektionsrande, mens resektion ikke var mulig hos to patienter. Bedømt på tumorstørrelse og mitoseindeks tilhørte 69% af patienterne lav- eller intermediær-risikogruppen for udvikling af metastaserende sygdom. Knap en fjerdedel af patienterne fik medicinsk behandling med tyrosinkinasehæmmer.

Konklusion: GIST er en sjælden mesenkymal tumor, som på bag-

grund af moderne immunfarvning diagnosticeres i stigende grad. Den kliniske og patologiske præsentation af en dansk GIST-population stemmer overens med internationale data.

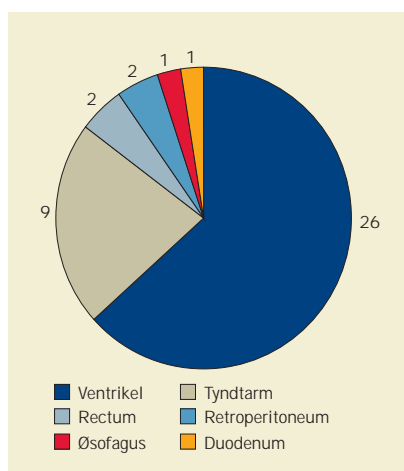
Gastrointestinal stromatumor (GIST) har været benyttet i mere end 20 år som fællesbetegnelse for flere forskellige gastrointestinale tumorer (f.eks. leiomyomer, leiomyosarkomer og leiomyoblastomer). I slutningen af 1990'erne blev det påvist, at GIST havde samme immunhistokemisk farvemønster som pacemacerceller (Cajalceller) i tarmvæggen, og at GIST formentlig udgår fra denne cellelinje. Fælles for pacemacercellerne og GIST er en positiv immunfarvning over for KIT-tyrosinkinase, CD117 og CD34. Således hviler den patologiske definition af GIST på en positiv immunfarvning for KIT-receptoren, som vil være entydig positiv i 95% [1] af disse tumorer.

Selv om GIST er den hyppigst forekommende mesenkymale tumor i ventriklen, er den samlede forekomsten af GIST beskedent. I et svensk studium har man påvist en årlig incidens på 14,5 tilfælde pr. 1 mio. indbyggere samt en prævalens på 129 pr. 1 mio. indbyggere [2].

Hovedparten af GIST er sporadiske og solitære. Der er ingen forskel i frekvensen blandt mænd og kvinder, og den mediane alder på diagnostetidspunktet er omkring 60 år. De hyppigste debutsymptomer er gastrointestinal (GI) blødning, abdominalsmerter og GI-obstruktion, men GIST kan også være et tilfældigt fund. Set i relation til lagene i tarmen kan tumors hovedkomponent være submukøs, intramural eller eksofytisk. Kirurgisk eller evt. endoskopisk resektion af GIST er den pri-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINALARTIKEL

Figur 1. Anatomisk lokalisation af gastro-intestinal stromatumor (n = 41).



mære behandling. Såfremt resektion ikke er mulig på grund af lokal avanceret tumor eller eksempelvis levermetastaser, tilbydes patienterne medicinsk behandling med imatinibmesylat, som er en specifik hæmmer af tyrosinkinase c-KIT. Selv om risikoen for malignitet stiger med tumorstørrelse og mitoseindeks, kan selv GIST, der er mindre end 2 cm i diameter og med lavt mitoseindeks (< 5 mitoser i 50 *high-power field*) metastasere [3]. Derfor er opfølgning efter primær resektion en vigtig del af behandlingen.

Den kliniske og patologiske præsentation af GIST i en dansk population er ikke tidligere beskrevet.

Formål

Formålet var at beskrive diagnostik, behandling, opfølgning og patologiske præsentation af en dansk GIST-population.

Metode

Der blev foretaget en retrospektiv gennemgang af journaler og lokale databaser for patienter, der var blevet undersøgt og/eller behandlet/opfulgt for GIST på Kirurgisk Afdeling A, Odense Universitetshospital, i perioden fra januar 1995 til oktober 2006. Journalgennemgang og databasesøgning blev suppleret med gennemgang af histologiske præparater med henblik på verifikation af diagnosen og bestemmelse af antallet af mitoser.

Resultater

I perioden fra den 1. januar 1995 til den 30. september 2006 blev der fundet i alt 41 patienter (25 mænd og 16 kvinder), som opfyldte kriterierne for at have været undersøgt og/eller behandlet/opfulgt i Kirurgisk Afdeling A's regi med histologisk verificeret GIST. Medianalderen var på diagnosetidspunktet 62 år (spændvidde: 35-87 år), 21 patienter var American Society of Anesthesiologists (ASA)-gruppe 1, 17 patienter var ASA-gruppe 2, to patienter var ASA-gruppe 3, og en patient tilhørte ASA-gruppe 4.

Hovedsymptomet, som førte til udredning og diagnose, var GI-blødning hos 25 patienter (61%), abdominalsmerter hos seks patienter (15%), ileus hos to patienter (5%), træthed og væggtab hos to patienter (5%), dysfagi hos en patient (2%), mens der var tale om et tilfældigt fund hos fem patienter (12%). Blandt sidstnævnte var hoveddiagnosen henholdsvis cardiacancer, ulcus ventriculi (n = 2), gynækologisk cancer og kronisk pankreatitis. Den anatomiske lokalisation af GIST fremgår af **Figur 1**. I alt blev der udført 91 diagnostiske procedurer (median to, spændvidde: 1-4) for at identificere GIST, og for at vurdere tumorernes udstrækning og relation til omgivelserne (**Tabel 1**) (**Figur 2**). Hos otte patienter (19,5%) forelå der præterapeutisk histologisk verifikation af diagnosen GIST baseret på biopsi.

Den primære kirurgiske behandling fremgår af **Tabel 2**. Hos to patienter (5%) var resektion ikke mulig på grund af indvækst i ikke-resektable nabostrukturer. Ingen patienter døde som følge af resektion af deres GIST, men seks patienter (15%) fik mindre komplikationer (absces: tre, blødning: to, pneumoni: en). Den gennemsnitlige indlæggelsestid var 10,5 dage (median: otte dage, spændvidde: 1-46 dage).

Tumorernes var i gennemsnit 60,5 mm i maksimal diameter (median: 53 mm, spændvidde: 5-290 mm) målt på det resece-rede præparat, eller hvis resektion ikke blev foretaget, da peroperativt bedømt eller ved præoperativ computertomografi/endoskopisk ultralydskanning.

Hos alle patienter blev diagnosen fastlagt ved positiv immunhistokemisk farvning med CD34 og CD117 på tumoren eller en biopsi herfra. Der var histologisk frie resektionsrande hos alle patienter, hvorfra tumoren kunne reseceres (n = 39). Hos 24 patienter fandt man ingen lymfeknuder. Af de resterende 15 patienter havde kun en lymfeknude, der indeholdt GIST-væv, mens man hos 14 patienter kun fandt benigne lymfeknuder.

Ud fra tumorstørrelse og mitoseindeks blev patienterne opdelt i risikogrupper [3] (metastaseringspotentiale) (**Tabel 3**). Ti (24%) patienter fik imatinibbehandling; seks af dem blev behandlet på grund af recidiv. Tre patienter, som primært

Tabel 1. Procedurer, som blev anvendt til diagnostik og vurdering af tumor-udbredelse ved gastrointestinal stromatumor (n = 41).

Procedure	Antal
Øsofago-gastro-duodenoskopi	31
Endoskopisk ultralydskanning	21
Computertomografi	13
Laparoskopi ± laparoskopisk ultralydskanning	8
Perkutan ultralydskanning	4
Eksplorativ laparotomi	4
Koloskopi	3
Angiografi	3
Röntgenoversigt over abdomen	1
Kapselendoskopi	1
Tarmpassage	1
Cystoskopi	1

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINALARTIKEL

havde lokalt nonresektable tumorer, blev imatinibbehandlet, og efterfølgende kunne to opereres radikalt. En patient var medicinsk inoperabel og fik kortvarig imatinibbehandling. Af de imatinibbehandlede patienter var tre i live ved inklusionsperiodens ophør.

Den mediane observationstid for alle patienterne var 721 dage (spændvidde: 2-6.611 dage). Ni patienter (22%) var døde

pr. 30. september 2006, heraf seks som følge af deres GIST. Fire af disse patienter var i højrisikogruppe, og to var i intermedier risikogruppe (Tabel 3) for udvikling af metastaserende sygdom.

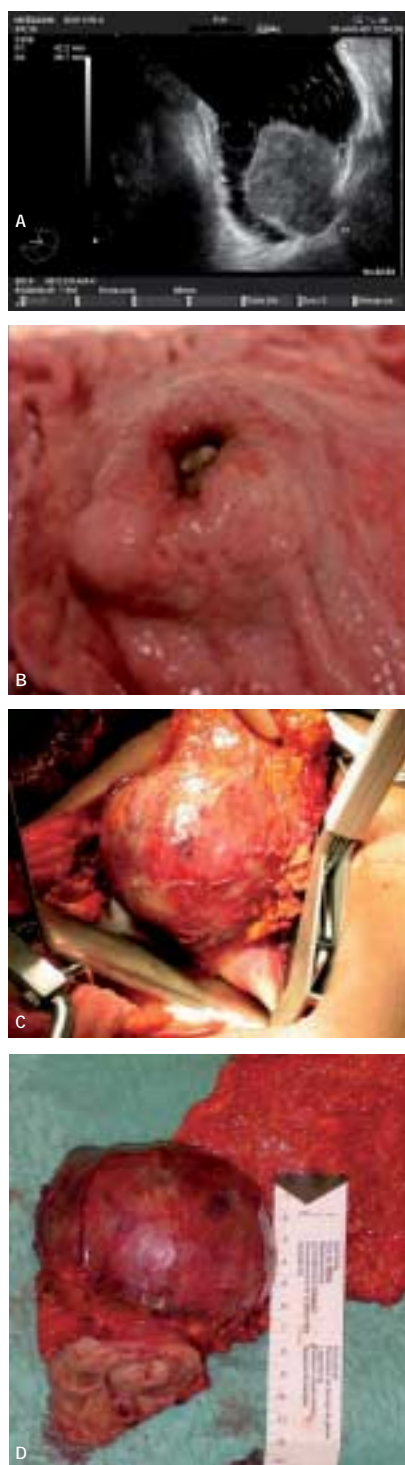
Diskussion

Med hensyn til alder på diagnosetidspunkt, symptomer og primærlokalisering af GIST var det aktuelle materiale på linje med den foreliggende litteratur [1-7]. Øvre GI-blødning på grund af GIST i ventriklen hos en midaldrende patient var således et hyppigt fund [7], men det var kun hos ca. en femtedel af patienterne, man præoperativt havde stillet diagnosen GIST histologisk. Forbruget af diagnostiske procedurer i forbindelse med udredningen af patienterne og det faktum, at definitiv diagnostik i visse tilfælde ikke kunne afventes pga. blødning eller obstruktion, afspejler til en vis grad dette fund. Der er ikke evidens for, at præoperativ bioptering af GIST er nødvendig. Faktisk frarådes perkutane biopsier på grund af risiko for udsæd, tumorblødning og eventuel ruptur, selv om dette heller ikke hviler på noget sikkert grundlag [1].

I de GI-områder, som er endoskopisk tilgængelige, kan denne undersøgelse, eventuelt i kombination med endoskopisk ultralydskanning (EUS) være diagnostisk [8, 9]. Med EUS-vejledt biopsi (EUS-FNA) kan man også påvise GIST-recipient [10]. Af hensyn til den mulige tilstedeværelse af fjermetastaser kan endoskopien ikke stå alene. Generelt anbefales computertomografi (CT) og magnetisk resonans (MR)-skanning, men ved mistanke om rektal GIST bør MR foretrækkes. Positronemissionstomografi synes ikke at have nogen diagnostisk rolle, men kan benyttes til evaluering af respons på imatinibbehandling [1]. Planlægningen af den kirurgiske behandling hviler således på de modaliteter, som anses for at være mest anvendelige til visualisering af intraabdominale tumorer, men også på dette område er der stort set ingen evidens til støtte for en bestemt strategi.

Kirurgisk resektion er den primære behandling af GIST, og dette var muligt at foretage hos 95% af patienterne.

Hos to patienter med GIST i ventriklen forsøgte man endoskopisk resektion. Tumorerne målte hhv. 25 mm og 42 mm i diameter, men kun ved den mindste tumor var endoskopisk terapi teknisk mulig. Ved alle resecerede tumorer var der frie resektionsrande, selv om der oftest var tale om begrænsede lokale resektioner. Betydningen af afstand og resektionsrande er endnu uafklaret [1], men i ventrikel og tarm anbefales lokal resektion, mens man i øsofagus, duodenum og rectum af tekniske årsager ofte må foretage større resektioner. Ved GIST i oment eller mesenterium kan en bloc-resektion blive nødvendig. For alle resektioner gælder det om at bevare intakt tumorkapsel for at undgå risikoen for udsæd, og hvis kapslen brydes, synes den endelige prognose at være på et niveau svarende til en inkomplet resektion [11]. I dette materiale var kapslen intakt på alle resecerede tumorer. Generelt anbefales der ikke rutinemæssig lymfeknude-dissektion i forbindelse



Figur 2. Gastrointestinal stromatoma (GIST) i ventriklen. A. Præoperativt endoskopisk ultralydskanningsbillede af en 4,2 cm stor GIST i ventriklen. Hovedkomponenten af tumoren er beliggende intraluminalt. B. En 3 cm stor, let eleveret proces med central ulceration i corpus ventriculi. Bemærk central ulceration/umbodannelse, hvorfra patienten har blødt. C. Lokalresektion af ventriklen viser en stor ekstragastrisk komponent (samme patient som B). D. Resektatet (samme patient som B og C).

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINALARTIKEL

Tabel 2. Kirurgisk behandling af gastrointestinal stromatumor (n = 41).

Procedure	Antal
Lokalresektion af ventriklen	18
Tyndtarmsresektion ^a	9
Total gastrektomi	5
Endoskopisk resektion	1
Abdominoperineal resektion	2
Billroth-II-resektion	2
Cardiaresektion	1
Lokalexcision fra øsofagus	1
Kun biopsi, resektion ikke mulig	2

a) Hos en patient tillige colonresektion.

Tabel 3. Fordeling af patienter efter risiko for aggressiv sygdom (metastaseringspotentiale) [3] (n = 39). To patienter kunne ikke klassificeres.

Risikogruppe	Tumorstørrelse	Mitoser	Antal patienter (%)
Meget lav	< 2 cm	< 5 i 50 HPF	0 (0)
Lav	2-5 cm	< 5 i 50 HPF	16 (41,0)
Intermediær	< 5 cm	6-10 i 50 HPF	3 (7,7)
	5-10 cm	< 5 i 50 HPF	8 (20,5)
Høj	> 5 cm	> 5 i 50 HPF	3 (7,7)
	> 10 cm	Uanset antal	3 (7,7)
	Alle størrelser	> 10 i 50 HPF	6 (15,4)

HPF = high power field.

med tumorresektion, idet spredning til regionale lymfeknuder er sjældent forekommende [4], hvilket også var tilfældet i dette materiale.

Den mediane indlæggelsestid var otte dage, og der var kun mindre komplikationer, hvoraf ingen krævede reoperation. I overensstemmelse med resultaterne af et internationalt studium med 1.765 patienter [7] fandt man både meget vide grænser for tumorernes størrelse og en gennemsnitlig diameter på omkring 60 mm. Kombinationen af tumordiameter og mitoseindeks udgør p.t. de vigtigste parametre med hensyn til malignitets-/metastaseringspotentiale og dermed prognose [1, 2, 4, 7], selv om den ikke tager højde for tumorlokalisations mulige betydning for prognosen. Alle patienter, som døde af deres GIST-sygdom, tilhørte høj- eller intermediærgruppen.

På grund af det beskedne antal patienter, som fik imatinib-behandling, kan man ikke drage konklusioner vedrørende effekten af den medicinske behandling ud fra dette materiale. Der er enighed om, at imatinib ikke bør gives som neoadjuvant terapi til patienter med resektable tumorer på nuværende tidspunkt, men derimod reserveres til lokal nonresektabel eller dissemineret sygdom og til recidiv efter resektion, hvor fornyet radikal kirurgi ikke er mulig. Medicinsk behandling kan i enkelte tilfælde medføre tilstrækkelig tumorreduktion, således at det efterfølgende er muligt at foretage radikal resektion.

Der er på nuværende tidspunkt kun beskedne erfaringer med hensyn til opfølgingsstrategi efter radikal resektion. Da GIST primært spredes intraabdominalt (lever og peritoneum)

og sjældent ekstraabdominalt (lunger og knogler) bør CT af abdomen hver 3.-6. måned indgå i opfølgningen af intermediær/højrisikopatienter [1].

Det er vigtigt at understrege, at nærværende data ikke giver baggrund for et estimat af sygdommens incidens i vores optageområde. Dels er der kun inkluderet de patienter, som i forbindelse med udredning og/eller behandling var henvist til Kirurgisk Afdeling A, Odense Universitetshospital, og dels må det formodes, at en større eller mindre del af GIST-tilfælde tidligt i inklusionsperioden er blevet (fejl-)klassificeret som f.eks. submukøse tumorer uden relevant farvning.

Konklusion

GIST er en sjældent forekommende tumor med udgangspunkt i gastrointestinal tractus, men nyere immunhistokemiske farvemethoder har medført en øget diagnostik. På trods af dets størrelse synes dette danske GIST-materiale på de fleste parametre at være sammenlignelig med internationale data.

Korrespondance: Michael Bau Mortensen, Øvre GI-sektion, Kirurgisk Afdeling A, Odense Universitetshospital, DK-5000 Odense C. E-mail: m.bau@dadlnet.dk

Antaget: 3. januar 2007

Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

- Blay JY, Bonvalot S, Casali P et al. Consensus meeting for the management of gastrointestinal stromal tumors. *Ann Oncol* 2005;16:566-78.
- Nilsson B, Bummig P, Meis-Kindblom JM 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;103:821-9.
- Fletcher CD, Berman JJ, Corless C et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Hum Pathol* 2002;33:459-65.
- Heinrich MC, Corless CL. Gastric GI stromal tumors (GISTs): the role of surgery in the era of targeted therapy. *J Surg Oncol* 2005;90:195-207.
- Joensuu H, Kindblom LG. Gastrointestinal stromal tumors -- a review. *Acta Orthop Scand Suppl* 2004;75:62-71.
- Logrono R, Jones DV, Faruqi S et al. Recent advances in cell biology, diagnosis, and therapy of gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Cancer Biol Ther* 2004;3:251-8.
- Miettinen M, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol* 2005;29:52-68.
- Ando N, Goto H, Niwa Y et al. The diagnosis of GI stromal tumors with EUS-guided fine needle aspiration with immunohistochemical analysis. *Gastrointest Endosc* 2002;55:37-43.
- Hunt GC, Rader AE, Faigel DO. A comparison of EUS features between CD-117 positive GI stromal tumors and CD-117 negative GI spindle cell tumors. *Gastrointest Endosc* 2003;57:469-74.
- Lipcan MT III, Loren DE, Palazzo JP et al. Endosonographic diagnosis of recurrent gastrointestinal stromal tumors associated with Carney's syndrome. *Gastroenterology* 2005;128:169-74.
- Ng EH, Pollock RE, Munsell MF et al. Prognostic factors influencing survival in gastrointestinal leiomyosarcomas. Implications for surgical management and staging. *Ann Surg* 1992;215:68-77.