Bengt Nilsson, docent, överläkare, avdelningen för kirurgi
Johanna Andersson, doktorand, avdelningen för patologi
Jeanne Meis-Kindblom, professor, överläkare, avdelningen för patologi
Lars-Gunnar Kindblom, professor, överläkare, avdelningen för patologi
Katarina Engström, överläkare, avdelningen för onkologi
Ulrika Stierner, överläkare, avdelningen för onkologi
Per Bümming, specialistläkare, avdelningen för kirurgi
Håkan Ahlman, professor, överläkare, avdelningen för kirurgi *(hakan.ahlman@surgery.gu.se)*; samtliga Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

GIST – betydligt vanligare tumör än man tidigare trott

Nya rön om uppkomsten av GIST har lett till ny medicinsk behandling

SAMMANFATTAT

Gastrointestinal stromacellstumör (GIST) är den vanligaste mesenkymala tumören i mag–tarmkanalen men har ändå uppfattats som ovanlig. Nya incidensstudier visar att GIST är betydligt vanligare än man tidigare trott: 16 nya fall per miljon invånare och år i Sverige.

Malign GIST har dålig prognos, och på grund av låg känslighet för kemoterapi har kirurgi varit den förhärskande behandlingen. Nya rön om uppkomstmekanismen har gjorts de senaste åren, och ny medicinsk behandling har introducerats.

GIST uppvisar ofta mutationer i en onkgen, *KIT*, som kodar för ett receptorförande tyrosinkinas, vilket innebär en konstant aktivering till ökad cellproliferation/minskad apoptos.

Denna patogenetiskt dominanta mekanism kan hämmas med ett läkemedel (imatinib), som blockerar fosforyleringen av tyrosin, vilket kan medföra en dramatisk tumörregression på kort tid.

Vi har studerat effekten av imatinib hos patienter med malign GIST. Patienterna har fått behandlingen palliativt men också adjuvant efter kurativt syftande tumörkirurgi och före operation i syfte att göra tumören åtkomlig för kirurgisk behandling.

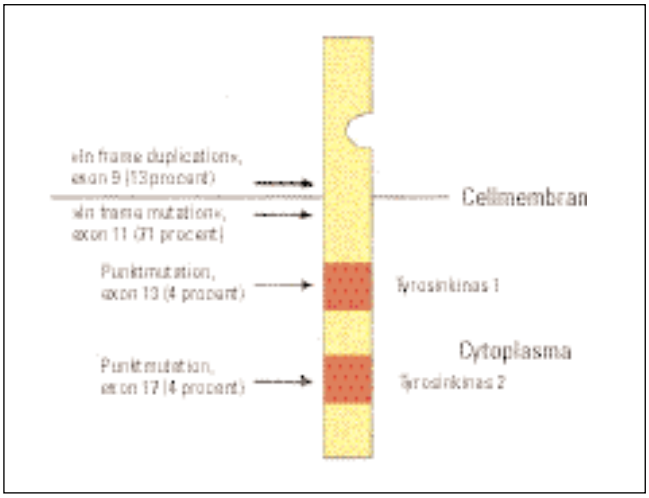
I Gastrointestinal stromacellstumör (GIST) är den vanligaste typen av mesenkymal tumör i mag–tarmkanalen. GIST uppvisar ett mycket brett spektrum vad gäller morfologi, klinisk presentation och prognos. Till nyligen har dessa tumörers ursprung och differentiering varit oklar. Klara malignitetskriterier har varit svåra att fastställa, och behandlingsresultaten för malign GIST har varit nedslående. Genom tiderna har uppfattningen om dessa tumörers differentiering och ursprung skiftat.

Neuralt ursprung var en tidig uppfattning, som ledde till att många GIST diagnostiserades som neurofibrom eller som schwannom; senare var glatt muskelcellsdifferentiering den förhärskande tanken, som fick till följd att flertalet GIST klassificerades som leiomyom, leiomyoblastom eller leiomyosarkom (ibland med tillägget »epiteloid«). Då elektronmikroskopiska studier och senare även immunhistokemiska analyser visade att dessa tumörer saknade många av de glattta muskelcellstumörernas karakteristika föreslogs i början av 1980-talet det deskriptiva begreppet GIST.

Stamcellsfaktorn och *KIT*

År 1998 kunde Kindblom och medarbetare [1] visa att GIST hade fenotypiska drag, som sammanföll med dem hos Cajals interstitiella celler (ICC), dvs mag–tarmkanalens pacemakerceller. Framför allt kunde man visa att GIST uttryckte onkgenen *KIT*. *KIT* uttrycktes även i ICC och är nödvändig för pacemakercellernas proliferation, differentiering och funktion. *KIT* kodar för en tyrosinkinasreceptor av typ III. Denna receptortyp består av en extracellulär domän, en transmembranös domän och en intracellulär tyrosinkinasdomän (Figur 1).

Andra receptorer i denna familj är bl a receptorerna för platelet-derived growth factor (PDGFR). Liganden för KIT är



Figur 1. *Schematisk illustration av påvisade mutationer av KIT vid GIST.*

stamcellsfaktorn, även kallad »Steel factor«. Ligandbindning inducerar dimerisering av receptorn, vilket leder till autofosforylering av tyrosinkinasdomänen, vilket i sin tur aktiverar olika signalvägar in i cellen, t ex via fosfatidylinositol 3-kinas.

Fyndet av *KIT*-mutationer

Ett genombrott för förståelsen av dessa tumörers patofysiologi var fyndet att GIST ofta hade *KIT*-mutationer av typen »gain of function«, dvs genom mutationen aktiveras tyrosinkinaset kontinuerligt även i frånvaro av ligand, vilket leder till ökad cellproliferation och sannolikt även minskad apoptos [2]. Mutationer förekommer oftast i exon 11 [2-4], därefter i exon 9 [5, 6] och mera sällan i exon 13 och 17 (intracellulära kinasdomäner) [6, 7] (Figur 1). Lux och medarbetare [5] har nyligen rapporterat en prevalens av *KIT*-mutationer hos GIST som överstiger 85 procent. Mutationerna är somatiska, men enstaka familjer med »germline mutation« har rapporterats [8].

Tumörbiologi

GIST är vanligast i magsäck (53 procent) och tunntarm (32 procent) men kan också förekomma i rektum (5 procent), tjocktarm (3 procent), retroperitoneum (5 procent) och andra lokalisationer (2 procent), t ex esofagus, oment och mesenterium (Fakta 1). Medianåldern vid diagnos är 67 år, och ingen könsskillnad föreligger. Incidensen av GIST har inte säkert kunnat bestämmas eftersom populationsbaserade studier inte har gjorts tidigare. I en pågående sådan undersökning av GIST i Västra Götalandsregionen har vi kunnat beräkna den årliga incidensen till 16 fall per miljon invånare [9].

Det finns inget allmänt accepterat system för stadieindelning av maligna GIST. Från tidigare kliniska studier vet vi att levern i två tredjedelar av fallen är angripen av metastatisk sjukdom. Ungefär hälften av patienterna har levern som enda metastaslokal. GIST manifesterar sig även som multipla tumörer inom bukhålan (20 procent), medan extraabdominella metastaser är extremt sällsynta [10]. Recidiv är vanligt förekommande; enbart 10 procent av alla behandlade patienter var fria från sjukdom vid långtidsuppföljning [11]. Rekurrent sjukdom med metastaser är oftast lokaliserad till lever och peritoneum och är vanlig efter tumörruptur. Även stor tumörstorlek är en riskfaktor för recidiv efter kurativt syftande resektion för icke-metastaserad GIST [10].

Det har tidigare varit svårt att särskilja malign och benign GIST på basen av primärtumörens utseende. Vid genomgång av tumörmaterial och patientdata har man funnit graderad överlevnad för patienter med olika storlek och proliferationsaktivitet hos tumören [12] (Fakta 1). Mycket små tumörer (<2 cm) betraktas som mycket låg risk och små tumörer (2–5 cm) som låg risk. Medelstora tumörer (5–10 cm) utgör mellanhög risk. Om en liten tumör är mer proliferent (>5 mitoser/50 »high power«-synfält, HPF) graderas den upp till mellanhög risk. Tumörer större än 5 cm och med >5 mitoser/50 HPF, eller tumörer större än 10 cm oberoende av proliferationsaktivitet, eller tumörer med >10 mitoser/50 HPF oberoende av storlek betraktas som hög risk (Fakta 1). Andra histopatologiska parametrar som cellantal, kärnatypi, invasivitet i förhållande till glatt muskulatur eller slemhinna samt ulceration har ingen eller osäker betydelse för prognosen [13].

Palpabel tumör vanligaste kliniska fynd

Tre fjärdedelar av GIST upptäcks på grund av kliniska fynd. Små GIST upptäcks ibland incidentellt vid radiologiska eller endoskopiska undersökningar, i samband med operation för annan sjukdom eller vid obduktion. Vanligast är det kliniska fyndet av en palpabel tumör (70 procent) och gastrointestinal blödning (30 procent). Symtombilden vid malign GIST är

Fakta 1

GIST, gastrointestinal stromacellstumör

Bakgrund

Vanligaste mesenkymala tumörtypen i gastrointestinalkanalen.
Utgår från tarmens pacemakerceller (Cajals interstitiella celler).
Uttrycker *KIT*-onkgenen, som kodar för receptorkinaset KIT.

Patofysiologi

Ofta aktiverande mutationer i *KIT* (exon 9, 11, 13 och 17).

Epidemiologi

Incidens: ca 16 per 10^6 per år.
Könsfördelning kvinnor/män: 1/1.
Medianålder vid diagnos: 67 år (variationsvidd 10–92 år).
Kliniskt fynd: 72 procent.
Incidentellt fynd (endoskopi, kirurgi): 19 procent.
Obduktionsfynd: 9 procent.

Lokalisation

Magsäck 53 procent, duodenum och tunntarm 32 procent, kolon 3 procent, rektum 5 procent, retroperitoneum 5 procent, övrigt 2 procent.

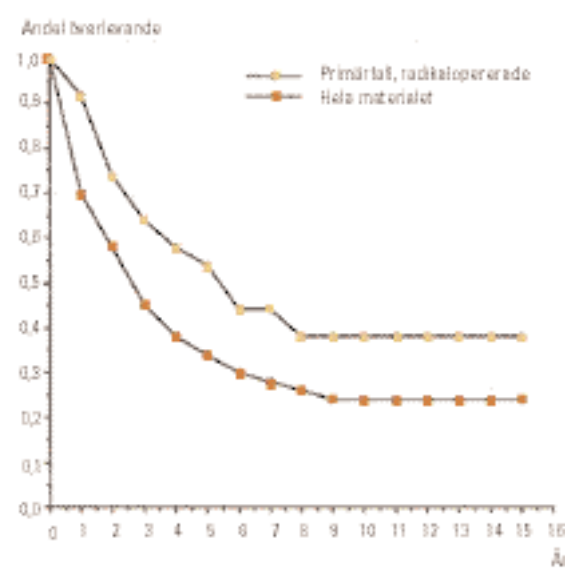
Malignitetsrisk

Riskgrupp	Tumörstorlek	Mitosfrekvens
Mycket låg risk	<2 cm	<5 per 50 HPF
Låg risk	2–5 cm	<5 per 50 HPF
Intermediär risk	<5 cm	6–10 per 50 HPF
	5–10 cm	<5 per 50 HPF
Hög risk	>5 cm	>5 per 50 HPF
	>10 cm	alla mitosfrekvenser
	alla storlekar	>10 per 50 HPF

HPF = high power fields.

Tabell I. Resultat vid kirurgisk behandling av patienter med GIST-tumörer.

	År	Totalantal	Komplett resektion, antal	5-årsöverlevnad vid komplett resektion, procent
Mayo	1950–1974	108	52	50
Memorial Sloan–Kettering I	1949–1973	38	20	65
MCV	1951–1984	51	30	63
MD Anderson	1957–1997	191	99	48
Memorial Sloan–Kettering II	1982–1998	200	80	54



Figur 2. *Överlevnadsanalys av patienter med malign GIST vid Memorial Sloan–Kettering Cancer Center (1982–1998). Femårsöverlevnaden för 80 patienter med primärtumör utan metastaser var 54 procent, medan den för samtliga 200 patienter (primärfall, recidivfall och utbredd metastasering) var 35 procent. (Modifierad efter DeMatteo och medarbetare [10].)*

Fakta 2

Karakteristik av GIST

Definitionskriterier

Intraabdominell eller retroperitoneal lokalisation; esofagus till anus.

Spol- eller epiteloidcellig morfologi.

Immunreaktivitet för KIT-receptorn (CD 117).

Immunfenotyp

KIT-receptor (CD 117)		98–100 procent
CD 34	magsäck	75–90 procent
	tunntarm	50–60 procent
Vimentin		100 procent
Desmin		<5 procent
Glattmuskelspecifikt aktin		5–20 procent
S 100-protein		5–10 procent
PGP 9.5		75 procent
MIB1 (Ki67)		<1–50 procent

ofta ospecifik med anemi, smärta, illamående eller ökat bukomfång. Obstruktion eller perforation av tarm kan förekomma (Fakta 1 och 2).

Tidigare terapimöjligheter

Eftersom GIST har låg känslighet för cytostatika har kirurgi varit den förhärskande terapiformen. Systemisk kemoterapi har inte signifikant påverkat överlevnaden för patienter med malign GIST vid metaanalyser [14]. Frekvensen partiella svar har varierat mellan 0 och 27 procent i små serier med monoterapi eller kombinerade regimer [15]. Detta till trots erhöll tre fjärdedelar av patienterna med GIST i USA kemoterapi vid en genomgång för tio år sedan [11]. En förklaring till den dåliga känsligheten för cytostatika kan vara att malign GIST ofta uttrycker »multidrug resistance«-proteiner [16]. I två studier har man försökt behandla de kärlrika levermetastaserna vid GIST med leverartärembolisering följd av intraarteriell tillförsel av cytostatika, vilket hos två tredjedelar av patienterna resulterat i stabil sjukdom/tumörregression. Tumörprogression kunde iakttas efter ca 8–12 månader [17, 18]. Dessa resultat förefaller klart bättre än de som rapporterats vid systemisk kemoterapi.

En intressant form av kemoterapi är topisk applicering av mitoxantron (ett doxorubicinderivat), som har hög peritoneal bindning och låg systemabsorption och således få biverkningar. Det har använts vid recidiv av peritoneal GIST [19]. Denna regim skulle kunna bli ett behandlingsalternativ vid resistens mot imatinibbehandling (se nedan).

I en stor prospektiv undersökning av 200 patienter med GIST vid Memorial Sloan–Kettering Cancer Center hade 80 patienter enbart primärtumör utan metastaser vid upptäckten. Av dessa kunde 86 procent genomgå kurativt syftande kirurgi. För denna grupp var den sjukdomsspecifika femårsöverlevnaden 54 procent [10] (Figur 2). I en multivariat analys av dessa patienter var tumörstorlek en oberoende prognosfaktor; patienter med tumör större än 10 cm hade endast 20 procents sjukdomsspecifik femårsöverlevnad. Med en medianuppföljning på två år utvecklade 40 procent av alla patienter som genomgått kurativ resektion lokalt recidiv eller metastaser. Efter resektion för recidiv/metastaser var medianöverlevnaden mycket låg, endast 15 månader. För hela patientgruppen (även inkluderande metastatisk sjukdom och tumörrecidiv) var femårsöverlevnaden 35 procent (Figur 2). Vid metastatisk sjukdom kunde komplett resektion genomföras på en tredjedel av patienterna och vid lokalrecidiv på ungefär hälften av patienterna.

Vid många stora amerikanska centrum har GIST betraktats som en ovanlig tumör. En förklaring kan vara att andra orsaker än incidens styr patientflödet till dessa centrum. För att utvärdera och jämföra behandlingsresultat anger man i allmänhet det totala antalet patienter och det antal patienter som genomgått komplett resektion samt femårsöverlevnad för denna fraktion av patienterna. Från 1950 fram till 2000 har över- ➡

ANNONS

ANNONS

Tabell II. Kliniska data, tumörkarakteristika vid primär diagnos, insättande av imatinib samt behandlingssvar hos 15 patienter med malign GIST.

	Status vid primär diagnos					Status vid imatinibinduktion			Imatinibbehandling				
Patient	Ålder/ kön	Primär tumör-lokal och storlek, cm	Ki67%/ mitos-frekvens	Exon 11 *KIT*-mutation	Metastas vid primär diagnos	Antal tidigare opera-tioner	Tid från primär diagnos till imatinib, mån	Tumör-status	Terapi-indikation	Upp-följning, mån	Respons, DT-ut-värdering	Respons, PET-ut-värdering	Biverkningar
1	56/M	TT/20	10 %/2–5	W557R	L	Inga	3	PT, P, L	Neoadjuvant	7	PR	Inget kvarvarande upptag	Inga
2	48/M	R/9	10 %/2–5	K558_V560del	Inga	1	1,5	NED**	Adjuvant	10	NED	Inget upptag	Inga
3	55/M	R/4,5	5 %/<2	W557M	Inga	2	180	NED†	Adjuvant	9	NED	Ej utförd	Inga
4	10/K	V/3,5	5 %*/2–5	Ingen	Inga	5	144	NED††	Adjuvant	6,5	NED	Inget upptag	Ödem grad 2
5	36/M	TT/10	5 %/2–5	W557_K558del	P	1	4	NED**	Adjuvant	3	NED	Inget upptag	Inga
6	74/M	D/11	15 %/6–10	Ingen	Inga	2	22	P, L	Palliativ	13	PD	Ytterligare upptag	Ödem grad 1
7	70/M	D/25	25 %/6–10	Ingen	L	1	1	PT, L	Palliativ	6	PD	Ej utförd	Inga
8	47/M	TT/29	30 %/>10	W557_E561del	P	1	7	PT, P, L	Palliativ	11,5	PR	Inget kvarvarande upptag	Inga
9	63/M	TT/15	50 %/2–5	Ingen	P, L	2	3	P, L	Palliativ	9	PR	Minskat upptag	Inga
10	70/M	TT/16	20 %/>10	V559_E561del	P, L	3	14	P, L	Palliativ	15	PR	Ej utförd	Inga
11	72/M	TT/12	10 %/>10	N564_L576del	P, L	1	3	P, L	Palliativ	6,5	PR	Ej utförd	Inga
12	53/M	TT/6	10 %/>10	P551del, M552L	L	1	4	L	Palliativ	11,5	PR	Ej utförd	Ödem grad 2
13	62/M	TT/5	10 %/>10	Ingen	Inga	1	16	Lu	Palliativ	6	SD	Ej utförd	Inga
14	56/M	D/6	5 %/6–10	K558_V559del, V560I	Inga	5	84	P, L	Palliativ	9,5	PR	Ej utförd	Ödem grad 1
15	68/K	TT	10 %/6–10	V559del		2	12	L	Palliativ	3	PR	Inget kvarvarande upptag	Inga

Förklaringar: D = duodenum; del = deletion; K = kvinna; L = levermetastaser; Lu = lungmetastaser; M = man; Met = metastaser; NED = »no evidence of disease«; P = peritoneala metastaser; PD = »progressive disease« (>20 procents ökning av den största tumördiametern eller upptäckt av en eller flera nya lesioner); PR = »partial response« (>30 procents minskning av tumören); PT = primärtumör; R = rektum; SD = »stable disease«; TT = tunntarm; V = ventrikel; * = fokalt 25 procent av cellerna positiva för Ki67; ** = icke-radikal resektion av primär GIST; † = icke-radikal resektion av lokalrecidiv; †† = efter fem operationer för peritoneala metastaser och levermetastaser.

levnaden vid kirurgisk behandling inte nämnvärt förändrats. Det totala flödet av patienter med GIST vid dessa stora cancercentrum har sällan överstigit 10 patienter/år (Tabell I).

Imatinib, ny attraktiv medicinsk behandling

Imatinib är en ny och attraktiv medicinsk behandlingsform, därför att detta medel specifikt hämmar KIT, som är konstitutivt aktiverad genom mutation i flertalet GIST. Imatinib hämmar även tillväxten av KIT-positiva tumörceller in vitro [20]. Imatinib är en liten molekyl (ett derivat av 2-fenylaminopyrimidin), som kompetitivt hämmar KIT att överföra fosfatgrupper från adenosintrifosfat (ATP) till substratproteiner, vilket avbryter den KIT-medierade signaltransduktionen. Likheter i kinasdomänen gör att inte bara receptorförande tyrosinkinaser som KIT och PDGFR hämmas av imitanib utan också intracellulära icke-receptorförande tyrosinkinaser som ABL och BCR-ABL och dess onkogena variant [20, 21]. Det senare proteinet uttrycks vid kronisk myeloisk leukemi, där imatinib också visat sig vara en framgångsrik behandlingsprincip [22].

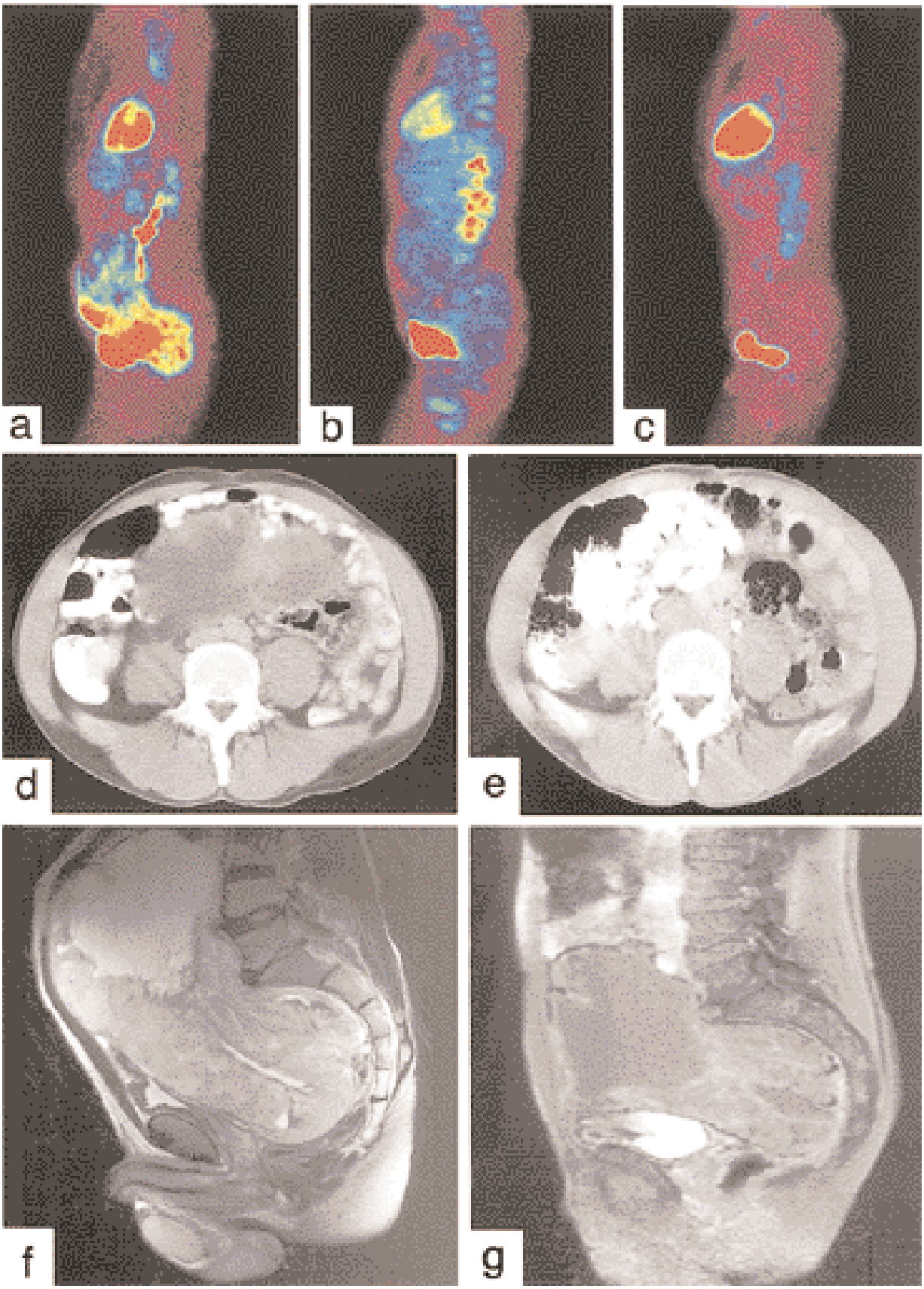
Imatinib har nyligen visat sig vara effektiv vid behandling av många patienter med avancerad GIST i fas II-studier (se nedan). Imatinib har visat relativt begränsad toxicitet (ödemtendens, diarré, muskelsmärta, trötthet och, mer sällsynt, mag–tarm- eller tumörblödning) i dessa studier liksom i studier av patienter med kronisk myeloisk leukemi (där läkemedlet specifikt hämmar det tyrosinkinas som kodas av fusionsgenen *BCR-ABL*). Den första GIST-patient som behandlats med imatinib (400 mg/d per os) beskrevs för ett drygt år sedan av Joensuu och medarbetare från Helsingfors [23]. Denna patient hade avancerad sjukdom och hade efter den kirurgiska behandlingen erhållit flera cykler kemoterapi samt bl a talidomid och interferon. Patienten uppvisade dramatisk tumörregression efter imatinibbehandling, vilken följdes funktionellt med PET-kamera ([^{18}F]-fluorodeoxiglukos) samt radiologiskt med magnetkamera.

Nyligen rapporterades om 147 patienter med avancerad GIST som behandlats med imatinib (400–600 mg/d) i en fas II-multicenterstudie, där partiellt tumörsvar konstaterades hos 54 procent och stabil sjukdom hos 28 procent. Inga kompletta remissioner observerades, men bara 13 procent uppvisade progressiv sjukdom. Responsdurationen kan ännu inte utvärderas eftersom de första patienterna startade behandling under år 2000 och behandlingseffekten kvarstår efter ett drygt år hos responsiva patienter [24]. Mutationsanalyser av *KIT* på patienterna i denna studie indicerar att det föreligger genotypisk skillnad i terapisvar. Patienter med exon 11-mutation uppvisar t ex bättre terapisvar än patienter med exon 9-mutation. De sällsynta mutationerna inom exon 13 och 17, dvs inom tyrosinkinasdomänen, svarar sannolikt mindre väl på imatinibbehandling liksom den lilla grupp som saknar en aktiverande mutation [25].

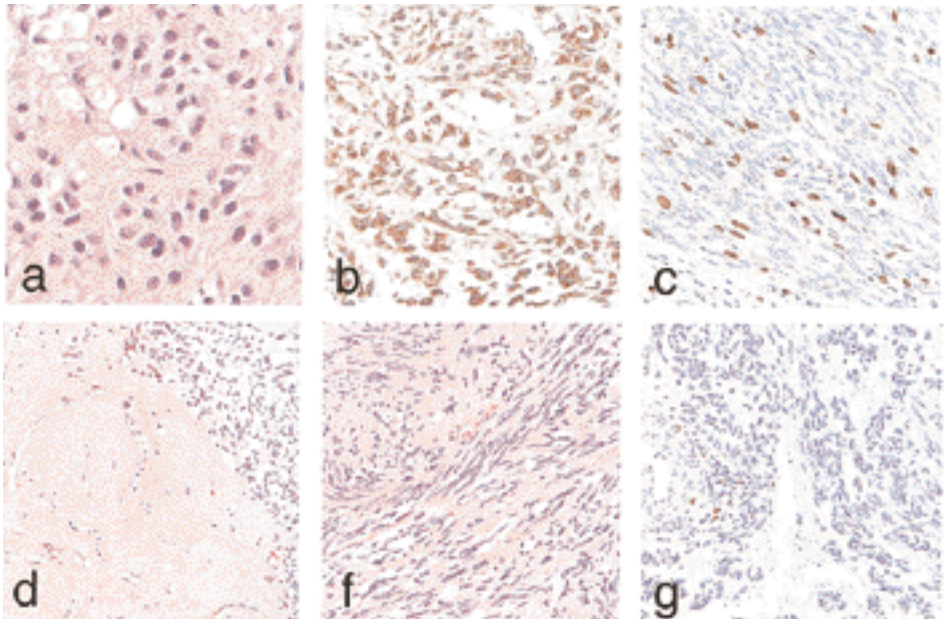
Imatinib metaboliseras i levern av främst CYP3A4, som hör till enzymfamiljen cytokrom P_{450}. Viss försiktighet skall ➨

ANNONS

ANNONS



Figur 3. *Patient 1, som fick neoadjuvant imatinibbehandling. PET-undersökningar före (a), efter 3 veckors (b) och efter 12 veckors (c) behandling. Det ökade upptag av [^{18}F]-fluorodeoxiglukos som sågs i den stora buktumören före behandlingen kunde inte ses vid PET-undersökningar efter 3 och 12 veckors imatinibbehandling. Motsvarande DT-undersökningar före (d) och efter 12 veckor med imatinibbehandling (e). Under behandlingen minskade tumörens diameter från 35 till 18 cm. Motsvarande sagittal gadoliniumförstärkt T_2- respektive T_1-viktad magnetkameraundersökning före (f) och efter 12 veckors (g) behandling visade uttalad tumörreduktion. Efter tre månaders behandling kunde tumörresektion genomföras med rektum och urinblåsa lämnade intakta.*



Figur 4. *Patient 1, som fick neoadjuvant imatinibbehandling. Mellannålsbiopsi före behandling med imatinib från den stora buktumören och levermetastaser visade karakteristiska drag av malign spol- och epitelcellig GIST (a), som är immunreaktiv för CD117 (b) och MIB1 (Ki67-proliferationsindex = 10 procent) (c). Efter 3 månaders imatinibbehandling uppvisade tumören extensiv hyalinisering med enstaka kvarvarande tumörceller (d), cystbildning och områden med viabel tumör (f), där proliferationsindex är nästan 0 (endast några enstaka inflammatoriska celler invid ett kärl är MIB1-immunreaktiva) (g).*

därför iakttas med läkemedel som påverkar CYP3A4, t ex substrat som paracetamol och warfarin, hämmare som cimetidin, erytromycin och ketokonazol eller stimulerare som dexametason, barbiturater och fenytoin.

Våra egna erfarenheter av imatinib

Vi har under 15 månader behandlat en konsekutiv serie av 15 patienter med malign GIST som remitterades till vårt sarkomteam (kirurgi, onkologi, radiologi och patologi). Åtta patienter var primärfall (nr 1, 2, 5, 7, 8, 11, 12 och 13 i Tabell II), medan sju patienter hade recidiv/metastaser och hade genomgått 1–4 operationer tidigare. I primärfallen kunde komplett tumörresektion genomföras på två patienter (nr 2 och 5). Såväl dessa patienter som patienterna med resttumör efter kirurgi (nr 7, 8, 11, 12 och 13) erhöll adjuvant respektive palliativ behandling med imatinib (400 mg/d). I ett primärfall (nr 1) med stor tumörbörda behandlades med medlet i tumörreducerande syfte före operation (se nedan). I recidivfallen utfördes komplett tumörresektion på två patienter (nr 3 och 4), som erhöll adjuvant behandling med imatinib. I övriga recidivfall användes läkemedlet för palliation.

Hos samtliga elva patienter med kvarvarande tumör har förekomst av exon 11-mutation undersökts. Hos sex av sju patienter med signifikant tumörsvar vid behandling förekom sådan mutation, däremot inte hos någon av patienterna med stabil eller progressiv sjukdom. De fyra patienter som genomgått kurativt syftande resektion (två primärfall och två recidivfall) kommer att få adjuvant imatinibmedicinering (400 mg/d) under ett år och kvartalsvis följas med PET-kamera eller datortomografi/magnetkamera. Med en uppföljningstid av 3–15 månader har ingen av dessa patienter med adjuvant behandling ännu uppvisat recidiv.

Den patient (nr 1) som erhöll neoadjuvant behandling hade primärt en icke-resekerbar och mycket stor GIST samt bilobära levermetastaser. Då patienten hade en exon 11-mutation gavs imatinib (400 mg/d) för att minska tumörvolymen inför eventuell kirurgi. Efter tre veckor hade PET-kameraupptaget minskat betydligt och datortomografi/magnetkamera visade likaledes tumörregression (Figur 3). Efter tre månader kunde den stora buktumören, utgången från tunntarm, operativt avlägsnas med bevarande av blåsa, tjocktarm och ändtarm. Levermetastaserna, som följdes med nålbiopsier, visade regressiva förändringar och uttalad reduktion av proliferationsaktiviteten (Figur 4). De kvarvarande levermetastaserna hade en utsläckt PET-signal och tedde sig cystiska på datortomografi-/magnetkamerabilderna. Patienten har efter operationen kvar imatinibbehandling sedan 4 månader. Risken att kvarvarande tumörcellskloner genomgår fortsatta mutationer, som leder till resistensutveckling, är reell. Därför kan man behöva överväga ytterligare tumörreduktion, t ex leverkirurgi och radiofrekvensablation.

I vår studie har sålunda en majoritet av patienter med GIST svarat på imatinibbehandling utan större biverkningar, och ett inoperabelt fall blev tillgängligt för kirurgi efter en tids behandling. Patienter med adjuvant behandling efter kurativ resektion har ännu inte uppvisat recidiv (Fakta 3).

Fakta 3

Egna behandlingsresultat

80 procent av GIST-patienterna svarade på imatinibbehandling (400 mg/d) och hade måttliga biverkningar.

En patient med inoperabel GIST-tumör fick behandling med imatinib under tre månader och kunde därefter opereras med ett begränsat ingrepp.

De fyra patienter som fått adjuvant behandling med imatinib (3–15 månader) har inte fått recidiv under uppföljningstiden.

Kommande studier

Inom ramen för EORTC, den europeiska onkologorganisationen, pågår en studie av avancerad GIST där två doser av imatinib (400 respektive 800 mg/d) jämförs. Kombinationen av kirurgi och adjuvant medicinsk behandling är speciellt intressant, då den potentiellt kan erbjuda en kurativ möjlighet vid denna svåra tumörsjukdom.

ACOSOG, den amerikanska kirurgföreningens onkologgrupp, har nyligen startat en studie av patienter med primär GIST som genomgått kurativ resektion. Patienterna randomiseras postoperativt till adjuvant behandling med imatinib eller placebo under ett år med täta kontroller analogt med vårt adjuvansprotokoll.

Imatinib och den unika tumörbiologin bakom GIST och

kronisk myeloisk leukemi med en dominant patogenetisk mekanism, signalering via muterat KIT respektive fusionsproteinet BCR-ABL, har snabbt lett till stora framsteg i behandlingen av dessa båda sjukdomar. Eftersom imatinib även hämmar aktivering via PDGFR kan läkemedlet bidra till att öka vår förståelse för sjukdomar där dessa receptorer är involverade i patogenesen. Helt nyligen har man visat att tillväxten av dermatofibrosarcoma protuberans kan kontrolleras med imatinib via en abnormt aktiverad translokerad PDGFB-receptor [26].

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

*

Bengt Nilsson och Lars-Gunnar Kindblom har erhållit forskningsanslag från Novartis AG för att studera incidensen av GIST i Västra Götalandsregionen.

*

Det aktuella patientmaterialet kommer att publiceras i British Journal of Cancer.

Referenser

1. Kindblom LG, Remotti HE, Aldenborg F, Meis-Kindblom JM. Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal. Am J Pathol 1998;152:1259-69.
2. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, Hashimoto K, Nishida T, Ishiguro S, et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. Science 1998;279:577-80.
3. Taniguchi M, Nishida T, Hirota S, Isozaki K, Ito T, Nomura T, et al. Effect of c-kit mutation on prognosis of gastrointestinal stromal tumors. Cancer Res 1999;59:4297-300.
4. Andersson J, Sjögren H, Meis-Kindblom JM, Stenman G, Åman P, Kindblom LG. The complexity of KIT gene mutations and chromosome rearrangements and their clinical correlation in gastrointestinal stromal (pacemaker cell) tumors. Am J Pathol 2002;160:15-22.
5. Lux ML, Rubin BP, Biase TL, Chen CJ, Maclure T, Demetri G, et al. KIT extracellular and kinase domain mutations in gastrointestinal stromal tumors. Am J Pathol 2000;156:791-5.
6. Lasota J, Wozniak A, Sarlomo-Rikala M, Rys J, Kordek R, Nassar et al. Mutations in exons 9 and 13 of KIT gene are rare events in gastrointestinal stromal tumors. A study of 200 cases. Am J Pathol 2002;157:1091-5.
7. Rubin BP, Singer S, Tsao C, Duensing A, Lux ML, Ruiz R, et al. KIT activation is a ubiquitous feature of gastrointestinal stromal tumors. Cancer Res 2001;61:8118-21.
8. Nishida T, Hirota S, Taniguchi M, Hashimoto K, Isozaki K, Nakamura H, et al. Familial gastrointestinal stromal tumours with germline mutation of the KIT gene. Nat Genet 1998;19:323-4.
9. Kindblom LG, Meis-Kindblom J, Bümming P, Dimitrijevic S, Miret M, Dortok A, et al. Incidence, prevalence, phenotype and biologic spectrum of gastrointestinal stromal cell tumors (GIST) – a population based study of 600 cases. Ann Oncol 2002;13 suppl 5: abstract 5770.
10. DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, Mudan SS, Woodruff JM, Brennnan MF. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. Ann Surg 2000;231:51-8.
11. Ng EH, Pollock RE, Munsell MF, Atkinson EN, Romsdahl MM. Prognostic factors influencing survival in gastrointestinal leiomyosarcomas. Implications for surgical management and staging. Ann Surg 1992;215:68-77.
12. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. Int J Surg Pathol 2002;10:81-9.
14. Sarcoma Meta-analysis Collaboration. Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft tissue sarcoma of adults: meta-analysis of individual data. Lancet 1997;350:90-2.
15. De Matteo RP, Heinrich MC, El-Rifai M, Demetri G. Clinical management of gastrointestinal stromal tumors: before and after STI-571. Hum Pathol 2002;33:466-77.
16. Plaat BE, Hollema H, Molenaar WM, Torn Broers GH, Pijpe J, Mastik MF, et al. Soft tissue leiomyosarcomas and malignant gastrointestinal stromal tumors: differences in clinical outcome and expression of multidrug resistance proteins. J Clin Oncol 2000; 18:3211-20.
19. Eilber FC, Rosen G, Forscher C, Nelson SD, Dorey FJ, Eilber FR. Surgical resection and intraperitoneal chemotherapy for recurrent abdominal sarcomas. Ann Surg Oncol 1999;6:645-50.
20. Heinrich MC, Griffith DJ, Druker BJ, Wait CL, Ott KA, Zigler AJ. Inhibition of c-kit receptor tyrosine kinase activity by STI 571, a selective tyrosine kinase inhibitor. Blood 2000;96:925-32.
23. Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M, Andersson LC, Tervahartiala P, Tuveson D, et al. Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. N Engl J Med 2001;344:1052-6.
24. 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; 347:472-80.
25. Heinrich M, Corless C, Blanke C, Demetri G, Joensuu H, von Mehren M, et al. KIT mutational status predicts clinical response to STI571 in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumors (GISTs). ASCO proceedings 2002. Volume 21. Abstract 6.

I Läkartidningens elektroniska arkiv
http://ltarkiv.lakartidningen.se
är artikeln kompletterad med fullständig referenslista.