

Behandling med imatinibmesylat av pasienter med gastrointestinal stromal tumor

Sammendrag

Bakgrunn. Gastrointestinal stromal tumor (GIST) er den hyppigst forekommende mesenkymale svulst i gastrointestinaltractus. 30–40 % av pasientene har høygradig malign gastrointestinal stromal tumor og prognosen for disse har vært svært dårlig. Imatinibmesylat er en nylig fremstilt tyrosinkinasehemmer med effekt på metastaserende gastrointestinal stromal tumor. Vi rapporterer her våre erfaringer med imatinibmesylat ved behandling av slike tumorer ved Haukeland Universitetssjukehus.

Materiale og metode. Siden august 2001 er ni pasienter blitt behandlet med imatinibmesylat for gastrointestinal stromal tumor. Åtte pasienter hadde metastaserende sykdom, en fikk adjuvant behandling. Pasientene ble vurdert etter standard protokoller for funksjonsnivå, behandlingseffekt og bivirkninger. Tumorvev fra pasientene ble analysert for mutasjoner i *KIT* og *PDGFRA*.

Resultater. De åtte pasientene med metastaserende sykdom hadde klinisk nytte av behandlingen; tre hadde objektiv respons, de øvrige stabil sykdom. Pasienten som fikk adjuvant behandling, har ikke hatt residiv. Bivirkninger i form av diaré, kvalme og oppkast har vært lette til moderate. Sju pasienter hadde mutasjon i *KIT* ekson 11, en i *KIT* ekson 9 og en i *PDGFRA* ekson 12.

Fortolkning. Resultatene bekrefter at imatinibmesylat er et effektivt medikament, som kan stabilisere og redusere tumorsykdom hos pasienter med avansert gastrointestinal stromal tumor.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter:
Se til slutt i artikkelen

Hans K. Haugland
hans.haugland@helse-bergen.no
Avdeling for patologi

Nina L. Jebsen
Avdeling for kreftbehandling og medisinsk fysikk

Monica Mannelqvist
Robert Skar
Johan Eide
Avdeling for patologi

Kjell Øvrebø
Arild Hom
Kirurgisk avdeling

Dag K. Jensen
Radiologisk avdeling

Odd R. Monge
Avdeling for kreftbehandling og medisinsk fysikk

Peer K. Lilleng
Avdeling for patologi og
Gades Institutt

Haukeland Universitetssjukehus
5021 Bergen

De siste 10–12 årene har det vært betydelige fremskritt i diagnostikk og behandling av gastrointestinal stromal tumor (GIST). Dette er den hyppigste tumortypen av de sjeldne mesenkymale svulster i fordøyelseskanalen. Ny kunnskap har gjort det mulig å skille gastrointestinale stromale tumorer fra svulster differensiert som glatt muskulatur og nerveskjedesvulster (1). I 1982 valgte enkelte patologer å gi disse svulstene den mer uspesifikke betegnelsen stromale svulster, da det viste seg svært vanskelig å finne entydig differensiering ved lysmikroskopisk, immunhistokjemisk og elektronmikroskopisk undersøkelse (2). I 1998 ble det vist at stromale svulster i gastrointestinaltractus differensierer i retning av en pacemaker-celle fenotype, med høy ekspresjon av tyrosinkinasereseptoren Kit (CD117) på celleoverflaten (3). Svulstene har fått den etter hvert aksepterte betegnelsen gastrointestinal stromal tumor. Påvisningen av at alle gastrointestinale stromale tumorer uttrykker Kit, danner grunnlaget for moderne diagnostikk av svulstene, og det førte til betydelig økning i vår kunnskap om denne tumortypen (4–6). De aller fleste av disse har aktiviserende mutasjoner i den kodende sekvensen for Kit (7, 8), og sjeldnere i genet for en annen tyrosinkinasereseptor innen samme familie, platerivedert vekstfaktorreseptor- α (platelet-derived growth factor receptor- α , PDGFR- α) (9). Mutasjonene antas å være en tidlig og helt nødvendig hendelse i utvik-

lingen av gastrointestinal stromal tumor (10).

I et materiale fra Sør-Finland er det anslått en insidens av gastrointestinal stromal tumor på 4/100 000 innbyggere årlig (11). Svulstene har et spekter fra lav risiko til høy risiko for utvikling av metastaser, som antas å skje hos 30–40 % av pasientene. Svulstene kan oppstå i hele fordøyelseskanalen, i mesenteriet og omentet; hyppigst i ventrikkel og tynntarm (1). Kirurgisk behandling var inn-til nylig hovedbehandlingen. Det kan være svært vanskelig på basis av morfologi og klinisk undersøkelse alene å gi en vurdering av svulstenes malignitetspotensial. Diagnostiske og prognostiske kriterier for gastrointestinal stromal tumor ble nylig etablert ved en internasjonal konsensuskonferanse (12).

Imatinibmesylat er en signaltransduksjonshemmer med spesifikk effekt på enkelte tyrosinkinaser. Imatinibmesylat ble utviklet for å blokkere den konstitusjonelt aktive tyrosinkinase Bcr-Abl ved kronisk myelogen leukemi. Under utviklingen av imatinibmesylat viste medikamentet seg også svært effektivt i sin evne til å hemme to tyrosinkinasereseptorer innen samme familie som Abl, Kit og PDGFR- α (13). Flere studier har vist betydelig behandlingseffekt hos pasienter med inoperabel eller metastaserende gastrointestinal stromal tumor (14, 15).

Hovedbudskap

- Gastrointestinale stromale tumorer er den største gruppen av mesenkymale svulster i gastrointestinaltractus, 30–40 % har høy risiko for utbredt sykdom
- De fleste gastrointestinale stromale tumorer har mutasjoner i genet for tyrosinkinasereseptorene Kit eller PDGFR- α
- Imatinibmesylat hemmer Kit og PDGFR- α , og er et viktig supplement til kirurgisk behandling ved utbredt sykdom
- Mutasjonsstatus i *KIT* og *PDGFRA* er av betydning for overlevelse og effekt av behandling med imatinibmesylat
- Imatinibmesylat kan være nyttig ved adjuvant og neoadjuvant behandling av gastrointestinale stromale tumorer

Gjennom påvisningen av den sentrale rollen som aktiverende mutasjoner i *KIT* eller *PDGFRA* har i gastrointestinal stromal tumor, har man oppnådd et betydelig fremskritt i behandlingen av disse svulstene. Samtidig har vi fått en robust genotypisk og fenotypisk markør til bruk i diagnostikken av denne typen svulster (Kit).

Siden august 2001 og frem til april 2004 har ni pasienter fått behandling med imatinibmesylat i mer enn seks måneder ved Haukeland Universitetssjukehus i Bergen. Her rapporterer vi resultatene av diagnostikk og behandling av disse pasientene.

Materiale og metode

Ni pasienter med gastrointestinal stromal tumor ble behandlet med imatinibmesylat. Åtte hadde metastatisk sykdom, mens én fikk adjuvant behandling etter reseksjon av gastrointestinal stromal tumor med høy risiko for aggressiv sykdom.

Pasientenes funksjonsstatus ble vurdert ved behandlingsstart i samsvar med WHO's performance score status (16). Imatinibmesylat ble gitt peroralt 400 mg \times 1. Bivirkninger ble registrert i henhold til National Cancer Institute of Canada Common Toxicity Criteria (NCIC-CTC) (17). For å vurdere behandlingsrespons ble det utført spiral CT (5 mm tykke snitt) hver tredje måned, og funnene ble registrert i henhold til retningslinjer fra Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) (18).

Tabell 1 Primersekvenser brukt ved polymerasekjedereaksjonsbasert mutasjonsanalyse av gastrointestinal stromal tumor

Navn	Primersekvens
CK9F	5'-CCTTTAGATGCTCTGCTTCTGT-3'
CK9.3R	5'-TGGTAGACAGAGCCTAAACATCC-3'
CK10.4F	5'-CCAGAGTGCTCTAATGACTG-3'
CK11.3R	5'-AGCCCCTGTTTCATACTGAC-3'
CK13.1F	5'-GCTTGACATCAGTTTGCCAG-3'
CK13.2R	5'-AAAGGCAGCTTGGACACGGCTTTA-3'
CK17.1F	5'-TCCTTACTCATGGTCGGATC-3'
CK17.2R	5'-CAGGACTGTCAAGCAGAGAA-3'
PA12F	5'-TCCAGTCACTGTGCTGCTTC-3'
PA12R	5'-GCAAGGGAAAAGGGAGTCTT-3'
PA18F	5'-ACCATGGATCAGCCAGTCTT-3'
PA18R	5'-TGAAGGAGGATGAGCCTGACC-3'

Primærtumor og metastaser ble vurdert histologisk. Det ble telt mitoser i 50 synsfelt med stor forstørrelse. Tumormaterialet ble undersøkt for antigenekspresjon av *KIT* (polyklonalt), CD34 (klon QBEnd10), glatt muskel-aktin (klon 1A4), desmin (klon D33), S100 (polyklonalt) og Ki-67 (klon MIB-1) (alle primærantistoffer og EnVision deteksjonssystem fra Dako, Danmark). Antall celler med positivitet for Ki-67 ble vurdert av to patologer i 1000 celler i områder med høy immunreaktivitet.

Materiale til DNA-analyse ble isolert fra parafininnstøpt tumormateriale. Tre 10 μ m tykke snitt fra en representativ blokk ble skåret. Isolering av DNA fra parafininnstøpt mate-

riale ble foretatt semiautomatisk med en Biorobot M48 (Qiagen, Tyskland) med GenoPrep Tissue kit (Qiagen). Ekson 9, 11, 13 og 17 i *KIT* og ekson 12 og 18 i *PDGFRA* ble amplifisert med polymerasekjedereaksjon (PCR) med tidligere publiserte primere (MedProbe, Oslo), med mindre endringer (tab 1). Polymerasekjedereaksjon ble utført i en 25 μ l-reaksjon med templat DNA; 0,125 μ M av hver primer; 1,25U Amplitaq Gold polymerase (ABI, USA); 250 μ M av hver dNTP, 1,5 mM Mg₂Cl og milli-QT vann (Millipore, USA) til endelig volum. Polymerasekjedereaksjonene ble foretatt under følgende betingelser: polymeraseaktivert 95 °C i 15 minutter, 45 sykler à 3 minutter med denature-

Tabell 2 Status ved diagnose av primærtumor

Pa-sient	Alder/kjønn	Diagnose-år	Symptomer	Lokalisasjon	Primær behandling	Største tumor-diameter	Primær histologisk diagnose	Immunhistokjemi, c-kit/CD34/SMA/Desmin/S100	Ki-67 (%) Mitoser	Mutasjoner
1	62/Kvinne	1992	Melena	Ventrikkel	Billroth I, radio-terapi	3,5 cm	Leiomyosarkom	+/-/-/-	5/15	<i>KIT</i> ekson 11 ins AC 572 – A 586 mellom A og AC i 586
2	45/Kvinne	1994	Peritonitt	Tynntarm	Tynntarmsreseksjon	5 cm	Leiomyosarkom	+/+/-/-	5/10	<i>KIT</i> ekson 11 del 552–556R
3	51/Mann	1999	Ubehag i øvre abdomen	Ventrikkel	Ventrikkel-, tarm-, pancreas- og miltreseksjon	8 cm	Gastrointestinal stromal tumor	+/-/-/-	7/17	<i>KIT</i> ekson 11 del 557–558
4	40/Mann	1998	Urinretensjon	Rectum	Intralesjonalt tumorreseksjon	12 cm	Leiomyom	+/-/-/-	7/12	<i>KIT</i> ekson 11 del 557–558
5	78/Kvinne	2001	Diaré, magesmerter	Ventrikkel	Ventrikkelreseksjon	8 cm	Gastrointestinal stromal tumor	+/+/-/-	25/15	<i>KIT</i> ekson 11 V560D
6	83/Kvinne	2001	Magesmerter, økende bukromfang	Mesenteriet	Tykk- og tynntarmsreseksjon	30 cm	Gastrointestinal stromal tumor	+/-/-/-	6/5	<i>KIT</i> ekson 9 dupl 502–503
7	87/Mann	2001	Anemi, dysfagi	Oesophagus	Ingen reseksjon	4 cm	Gastrointestinal stromal tumor	+/-/-/-	7/-	<i>KIT</i> ekson 11 del 560
8	71/Kvinne	2002	Tumor i abdomen	Ventrikkel	Billroth I	9 cm	Gastrointestinal stromal tumor	+/-/-/-	17/25	<i>PDGFRA</i> ekson 12 del 566–571R
9	56/Mann	1988	Diaré	Rectum	Intralesjonalt tumorreseksjon	7 cm	Pelvin fibromatose	+/-/-/-	4/3	<i>KIT</i> ekson 11 del 557–558

Tabell 3 Status ved oppstart og etter seks måneders behandling med imatinibmesylat

Pasient	Måneder etter primær diagnose	Tidligere tilbakefalls-behandling	Symptomer ved oppstart	Sykdomslokalisasjon	Funksjons-klasse (0–4)	Radiologisk respons
1	119	Ingen	Hudkløe, allmennsymptomer, vekttnap	Solitær metastase i lever	1	Partiell respons
2	81	Kirurgi × 1, radioterapi	Magesmerter, vekttnap	Metastaser i lever	1	Partiell respons
3	31	Kirurgi × 1, kjemo-terapi	Magesmerter, kvalme, vekttnap, metthetsfølelse	Lokalt residiv, metastaser i lever	2	Stabil sykdom
4	35	Kirurgi × 2	Diaré, trykkfølelse i abdomen	Tumørrest i bekken, metastase i lever	1	Stabil sykdom
5	12	Ingen	Vekttnap, kvalme. Diaré, smerter i epigastriet	Lokalt residiv, metastase i lever	1	Partiell respons
6	11	Ingen	Stikking i abdomen	Lokalt residiv, metastaser i lever	1	Stabil sykdom
7	13	Ingen	Vekttnap, slapphet, anemi	Lokalt residiv, metastaser i lever	3	Stabil sykdom
8	3	Ingen	Ingen	Ingen	1	
9	171	Kirurgi × 3, radioterapi	Ischialgia	Flerfokal lokal sykdom	1	Stabil sykdom

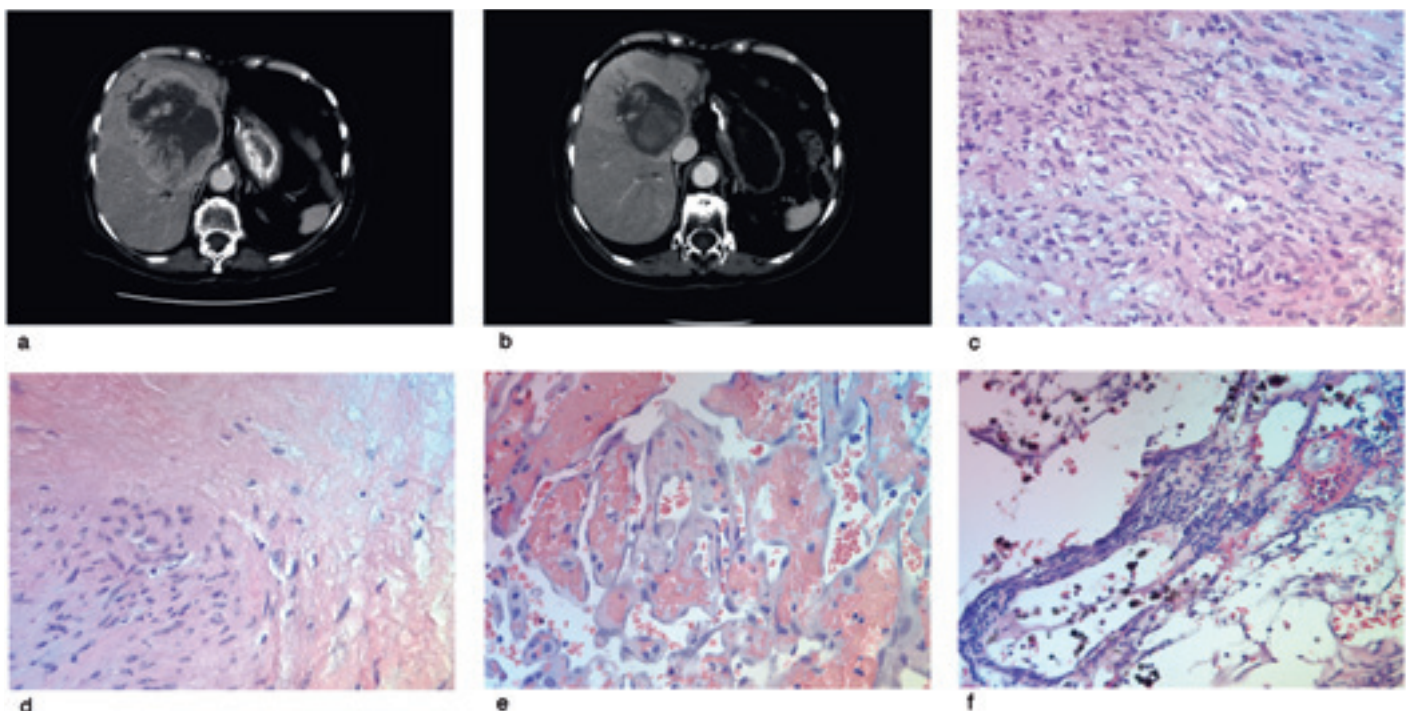
ring ved 95 °C i 1 minutt, hybridisering ved 56 °C i 1 minutt og polymerisering ved 72 °C i 1 minutt. Avsluttende elongering ble utført ved 72 °C i 10 minutt. Polymerasekjedereaksjonsproduktene ble rensert med QIAquick PCR rens kit (Qiagen). Vurdering av kvalitet og templatkonsentrasjon før sekvenseringspolymerasekjedereaksjon ble gjort med 2% agarosegel-elektroforese. DNA-sekvensering ble utført i begge retninger med et Big Dye Terminator Cycle Sequencing Ready Reaction Kit

(ABI, USA) etter produsentens anvisninger. Sekvensene ble analysert på ABI PRISM 3100 kapillær elektroforese og identifisert ved databasesøk (HSU63834 og SEG_D50001S, NCBI database, www.ncbi.nlm.nih.gov).

Resultater

Tabell 2 viser status ved diagnosetidspunktet for ni pasienter behandlet for gastrointestinal stromal tumor med imatinibmesylat. Pasientene hadde en jevn kjønnsfordeling, med

gjennomsnittsalder på 64 år (40–87 år). Primærtumor var lokalisert til fordøyelseskana-len hos åtte pasienter, i mesenteriet hos en pasient. Alle pasientene var i høyrisikogruppen, basert på tumordiameter og mitotisk aktivitet (12). Histologisk hadde alle svulstene spol-cellet og/eller epiteloid preg, og lett til mode-rat cellulær pleomorfi og atypi. Immunhisto-kjemi viste et karakteristisk reaksjonsmønster med kraftig positivitet for Kit og CD34 i alle svulstene og negativitet for desmin og S100.



Figur 1 Radiologisk og histologisk behandlingseffekt med imatinibmesylat ved gastrointestinale stromale tumorer. Pasient 1 med stor solitær metas-tase i leveren ved start av behandlingen (a) og etter seks måneder (b) med betydelig volumreduksjon. Histologisk bilde ved start av behandling viser karakteristisk spolcellet svulstvev uten synlig nekrose. Det er lite kjerneatypi. Oppbygningen likner litt både på leiomyom og benign nerveskjedetumor (Schwannom). Celletett tumorvev med spolceller og lett atypi (c). Etter behandling i seks måneder ses rest av svulstvev i kanten av hyalinisert bindevev uten svulstvev (d). Skyggestructur av små blodkar inn mot fibrillært cellefattig vev. Svulstvevet er borte (e). De små blodkarene ligger tilbake. I enkelte andre slike områder finnes små rester av svulstvev i et karrikt vev (f). Objektiv 40X/0,75. Hematoksilin og eosin

Alle pasientene med metastaserende gastrointestinal stromal tumor, hadde metastaser til lever. Tre av de åtte pasientene med metastaserende sykdom hadde partiell respons, vurdert som > 30% tilbakegang i største samlede tumordiameter, seks måneder etter behandlingsstart (tab 3). De fem øvrige pasientene hadde stabil sykdom med 15–27% reduksjon av tumordiameter. Pasient 8 har ikke hatt tegn til residiv etter oppstart av adjuvant behandling. Alle med metastase hadde symptomer på tumorsykdommen ved behandlingsstart og opplevde nytte av behandlingen med symptomlindring. Pasient 4 og 5 viste tegn til sykdomsprogresjon etter henholdsvis 19 og 20 måneder. De oppnådde ny stabilisering av sykdommen etter doseøkning til 600 mg × 1 daglig.

Alvorlige bivirkninger av behandlingen ble ikke registrert, men alle fikk milde former av bivirkninger, oftest grad 1 med kvalme, diaré og ødem (tab 4). Pasient 1 og 9 fikk reduserte bivirkninger etter dosereduksjon til 300 mg × 1. Pasient 1 og 5 fikk grad 2-bivirkninger som ble behandlingstrengende. Pasient 1 oppnådde så stor volumreduksjon av sin solitære levermetastase at det ble mulig å gjøre reseksjon. To år senere har pasienten ikke tegn til residiv. Pasient 5 fikk moderate plager med diaré, behandlet med loperamid med god effekt.

Aktiverende mutasjoner i *KIT* eller *PDGFRA* ble funnet i alle svulstene. Sju av pasientene hadde mutasjon i *KIT* ekson 11, fem av disse hadde delesjoner (pasient 2, 3, 4, 7 og 9), en hadde punktmutasjon (pasient 5) og en hadde duplikasjon (pasient 1) i svulstvevet. Pasient 6 hadde en duplikasjon i *KIT* ekson 9. Hos pasient 8 ble det funnet en delesjon i *PDGFRA* ekson 12. De samme mutasjonene i *KIT* og *PDGFRA* ble funnet både i primærtumor og i metastase hos alle pasientene.

Hos pasient 1 kunne vi studere både den radiologiske og histologiske effekten av imatinibmesylat i tumorvevet (fig 1). Før behandlingsstart med imatinibmesylat viste pistolbiopsi fra levermetastasen et spolcellet, celledett tumorvev med mindre myksoide områder. Cellene viste vakuolisering, lite atypi og pleomorfi. Materialet fra leverresektatet viste tap av tumorvevet, erstattet dels av hyalint, dels av løsmasket bindevev med dilaterte kar, større nekrotiske områder og blødning (fig 1). Det ble funnet spredte, pyknotiske tumorceller og rikelig hemosiderinholdige makrofager. I mindre områder fantes rester av vitalt tumorvev med samme utseende som i pistolbiopsien tatt før behandlingsstart. Immunhistokjemisk var det sterk positivitet for Kit i begge preparatene fra levermetastasen.

Diskusjon

Arbeidet bekrefter at behandling med imatinibmesylat er effektivt ved metastaserende gastrointestinal stromal tumor. Åtte pasienter som fikk imatinibmesylat for tilstanden,

Tabell 4 Bivirkninger av behandling med imatinibmesylat etter National Cancer Institute of Canada Common Toxicity Criteria

Pasient	Behandlingstid (måneder)	Kvalme (0–4)	Diaré (0–4)	Ødem (0–4)	Muskel- og leddsmerter (0–4)	Anemi (0–4)	Annnet
1	7	2	2	0	0	0	Asteni, vekttap
2	28	1	1	1	0	0	Nei
3	28	0	0	1	0	0	Tørr hud
4	27	0	0	0	0	1	Nei
5	20	1	2	1–2	1	1	Eksantem, palpitasjoner
6	20	1	1	1	0	1	Lett asteni, eksantem
7	16	1	0	0	0	0	Nei
8	12	1	0	0	0	1	Asteni
9	6	0	0	0	1	0	↑ S-kreatinin

hadde alle klinisk nytte av behandlingen, selv om bare tre hadde objektiv respons. De øvrige hadde stabil sykdom.

De toksiske effektene av behandlingen med imatinibmesylat har vært beskjedne til moderate. De vanligst observerte bivirkningene har vært ødemer, diaré og kvalme, noe som er rapportert tidligere.

Pasientene med partiell respons hadde alle mutasjon i *KIT* ekson 11, mens tre av pasientene med stabil sykdom hadde slik mutasjon. En av pasientene med stabil sykdom hadde mutasjon i *KIT* ekson 9. Det er vist at imatinibmesylat gir celledød og nedsatt proliferasjon i tumorceller med mutasjoner i *KIT* (19). Pasient 8 hadde en kombinert delesjon og punktmutasjon i *PDGFRA* ekson 12. Dette er en svært uvanlig mutasjon og er tidligere bare beskrevet hos en pasient med gastrointestinal stromal tumor (9). Pasienter med denne mutasjonen vil også forventes å respondere på imatinibmesylat. Det er vist at medikamentet hemmer tyrosinfosorylering i celler med mutasjoner i dette eksonet (20). Aktiverende mutasjoner i *KIT* eller *PDGFRA* er funnet i henholdsvis 88%, 2% og 4,7% av alle gastrointestinale stromale tumorer i en større studie (15). Imatinibmesylat viste seg særlig effektivt ved mutasjoner i *KIT* ekson 11, hvor 83% av pasientene hadde partiell respons, og i *PDGFRA* ekson 12. Mutasjoner i *KIT* ekson 9 hadde i denne studien en betydelig lavere responsrate, på 47%. Pasienter med tumor med mutasjoner i *KIT* ekson 17, *PDGFRA* ekson 18 eller som er uten mutasjon i genene *KIT* og *PDGFRA*, har liten eller ingen effekt av behandling med imatinibmesylat. Dette viser betydelig prognostisk tilleggsinformasjon i analyse av mutasjonsstatus i gastrointestinal stromal tumor før behandling med imatinibmesylat.

At fire pasienter med mutasjon i *KIT* ekson 11 kun oppnådde stabil sykdom etter seks måneders behandling, kan ha flere årsaker. Ulike typer mutasjoner i *KIT* ekson 11 gir ulik prognose (21). Hvorvidt dette også gjelder behandlingsrespons, er uvisst. Resistensutvikling ved behandling med imatinibmesylat for gastrointestinal stromal tumor er

et problem. Primær resistens er ikke påvist hos våre pasienter, men pasient 4 og 5 har vist tegn til utvikling av sekundær resistens etter henholdsvis 19 og 20 måneder. Følgende fire mekanismer kan forklare resistensutvikling for imatinib:

- Utvikling av nye mutasjoner i *KIT* eller *PDGFRA*
- Genomisk amplifisering av *KIT*
- Endring i aktivert tyrosinkinasereseptor og samtidig tap av *KIT*-ekspresjon
- Funksjonell resistens med mutasjoner utenfor den jukstamembranøse delen av *KIT* og *PDGFRA*

Om disse mekanismene kan forklare behovet for doseøkning hos pasient 4 og 5 er ukjent.

Histologiske forandringer påvist i tumortomten etter behandling med imatinibmesylat hos pasient 1, et hyalint og løsmasket vev, er beskrevet tidligere (22). Hos vår pasient fant vi også vitalt tumorvev, noe som kan tilsi resistensutvikling.

Dette arbeidet viser at imatinibmesylat kan stabilisere og redusere tumorsykdom hos pasienter med gastrointestinal stromal tumor. Ved metastaserende gastrointestinale stromale tumorer er kirurgi alene sjelden tilstrekkelig for et vellykket behandlingsresultat. Funnene viser nytte av neoadjuvant imatinibmesylatbehandling hos utvalgte pasienter. Pasienter som i utgangspunktet er inoperable, kan bli gjenstand for vellykket kirurgisk intervensjon etter medikamentell behandling. Selv om imatinibmesylat har vist seg å være et effektivt medikament i behandlingen av metastaserende gastrointestinal stromal tumor, er det fortsatt ukjent om bruk av imatinibmesylat adjuvant etter kirurgisk behandling kan helbrede flere.

Imatinibmesylatbehandling av neoplasmer er et eksempel på at basal medisinsk forskning kan benyttes klinisk. Ved kronisk myelogen leukemi og gastrointestinal stromal tumor har genetikk og molekylær patologi gitt betydelig innsikt i tumorbiologi, noe som har dannet grunnlaget for ny målrettet behandling. I kliniske studier har

ca. 60 % av pasientene med avansert eller metastaserende gastrointestinal stromal tumor oppnådd partiell respons med imatinib, ca. 30 % hadde stabil sykdom. Studiene av imatinibmesylat ved avansert gastrointestinal stromal tumor har kort observasjonstid. Selv om få med avansert sykdom kan helbredes med imatinibmesylat alene, ser det ut til at de fleste får et bedre og lengre liv med denne behandlingen.

Oppgitte interessekonflikter: Nina L. Jebsen har mottatt tilskudd til faglige reiser fra Novartis, som produserer Glivec.

Litteratur

- Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors – definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch* 2001; 438: 1–12.
- Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol* 1983; 7: 507–19.
- Kindblom LG, Remotti HE, Aldenborg F et al. Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal. *Am J Pathol* 1998; 152: 1259–69.
- Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: recent advances in understanding of their biology. *Hum Pathol* 1999; 30: 1213–20.
- Miettinen M, Furlong M, Sarlomo-Rikala M et al. Gastrointestinal stromal tumors, intramural leiomyomas, and leiomyosarcomas in the rectum and anus: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 144 cases. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 1121–33.
- Sandberg AA, Bridge JA. Updates on the cytogenetics and molecular genetics of bone and soft tissue tumors: gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Genet Cytogenet* 2002; 135: 1–22.
- Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998; 279: 577–80.
- Fletcher JA, Fletcher CD, Rubin BP et al. KIT gene mutations in gastrointestinal stromal tumors: more complex than previously recognized? *Am J Pathol* 2002; 161: 737–9.
- Heinrich MC, Corless CL, Duensing A et al. PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Science* 2003; 299: 708–10.
- Heinrich MC, Rubin BP, Longley BJ et al. Biology and genetic aspects of gastrointestinal stromal tumors: KIT activation and cytogenetic alterations. *Hum Pathol* 2002; 33: 484–95.
- Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumours. *Ann Chir Gynaecol* 1998; 87: 278–81.
- Fletcher CD, Berman JJ, Corless C et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol* 2002; 33: 459–65.
- Buchdunger E, Cioffi CL, Law N et al. Abl protein-tyrosine kinase inhibitor STI571 inhibits in vitro signal transduction mediated by c-Kit and platelet-derived growth factor receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 295: 139–45.
- Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* 2002; 347: 472–80.
- Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD et al. Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4342–9.
- Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M et al. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981; 47: 207–14.
- Canada NCI. CTC expanded common toxicity criteria, 1998. <http://ctep.info.nih.gov/reporting/ctc.html> (15.4.2004).
- Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 205–16.
- Tuveson DA, Willis NA, Jacks T et al. STI571 inactivation of the gastrointestinal stromal tumor c-KIT oncoprotein: biological and clinical implications. *Oncogene* 2001; 20: 5054–8.
- Hirota S, Ohashi A, Nishida T et al. Gain-of-function mutations of platelet-derived growth factor receptor alpha gene in gastrointestinal stromal tumors. *Gastroenterology* 2003; 125: 660–7.
- Wardelmann E, Losen I, Hans V et al. Deletion of Trp-557 and Lys-558 in the juxtamembrane domain of the c-kit protooncogene is associated with metastatic behavior of gastrointestinal stromal tumors. *Int J Cancer* 2003; 106: 887–95.
- Bumming P, Andersson J, Meis-Kindblom JM et al. Neoadjuvant, adjuvant and palliative treatment of gastrointestinal stromal tumours (GIST) with imatinib: a centre-based study of 17 patients. *Br J Cancer* 2003; 89: 460–4.